

DAS CRANIALE  
COMPUTERTOMOGRAMM  
BEI ENCEPHALOMYELITIS  
DISSEMINATA

Richard Lücke

Dissbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554617\\_0069](https://archive.org/details/IA41554617_0069)



Aus dem Städtischen Krankenhaus München-Harlaching  
Lehrkrankenhaus der Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Paal

DAS CRANIALE COMPUTERTOMOGRAMM BEI  
ENCEPHALOMYELITIS DISSEMINATA

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Richard Lücke

aus  
Köln

München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. PAAL

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W.R. LANKSCH

Dekan: Prof. Dr. med. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.1987

gewidmet meiner Mutter und meinem Vater



Mein herzlicher Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Paal für die Überlassung  
des Themas und sehr freundliche und verbindliche Beratung,

Frau und Herrn Krauß, die bei der Niederschrift wertvolle Hilfe leisteten,

Herrn U.F. Katz für die Unterstützung bei statistischen Fragen.



## Inhaltsverzeichnis:

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A Einleitung                                                                             | 5  |
| I Encephalomyelitis disseminata                                                          | 5  |
| 1 Historischer Überblick                                                                 | 5  |
| 2 Pathologie                                                                             | 11 |
| 3 Symptomatik und Diagnose                                                               | 14 |
| 3.1 Symptomatik                                                                          | 15 |
| 3.2 Kriterien zur klinischen Diagnosestellung                                            | 17 |
| 3.3 Zusätzliche Untersuchungen                                                           | 20 |
| II Computertomographie                                                                   | 23 |
| 1 Technische Grundlagen                                                                  | 23 |
| 2 Craniale Computertomographie und Encephalomyelitis disseminata: Bisherige Erkenntnisse | 27 |
| III Ziel der Erhebung                                                                    | 31 |
| B Craniale Computertomographie und Encephalomyelitis disseminata: Eigene Ergebnisse      | 32 |
| I Material und Methode                                                                   | 32 |
| 1 Patientengut und Untersuchungen                                                        | 32 |
| 2 Biometrie                                                                              | 34 |
| II Ergebnisse                                                                            | 35 |
| 1 Herdbefund und Atrophie                                                                | 35 |
| 1.1 Häufigkeit und Lokalisation                                                          | 35 |
| 1.2 Vergleich zwischen Herdzahl und Atrophie                                             | 36 |
| 2 Einfluß des Erkrankungsalters                                                          | 39 |
| 2.1 Allgemeine Altersverteilung                                                          | 39 |
| 2.2 Durchschnittliches Erkrankungsalter                                                  | 40 |
| 2.2.1 und CCT-Befund                                                                     | 40 |
| 2.2.2 und Herdbefund                                                                     | 41 |
| 2.2.3 und Atrophiebefund                                                                 | 42 |
| 2.3. Absolutes Erkrankungsalter                                                          | 44 |
| 2.3.1 und Herdbefund                                                                     | 44 |
| 2.3.2 und Atrophiebefund                                                                 | 46 |
| 2.4 Durchschnittliches Erkrankungsalter, LSQ und VECP                                    | 48 |
| 3 Einfluß der Krankheitsdauer                                                            | 51 |
| 3.1 Durchschnittliche Krankheitsdauer                                                    | 52 |
| 3.1.1 und CCT-Befund                                                                     | 52 |

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1.2 und Herdbefund unter Berücksichtigung des Geschlechts | 54  |
| 3.1.3 und Atrophie unter Berücksichtigung des Geschlechts   | 55  |
| 3.2 Absolute Krankheitsdauer                                | 57  |
| 3.2.1 und Herdbefund                                        | 57  |
| 3.2.2 und Atrophiebefund                                    | 60  |
| 4 Anzahl der Krankheitsschübe                               | 62  |
| 4.1 und Herdbefund                                          | 62  |
| 4.2 und Atrophiebefund                                      | 63  |
| 5 Einfluß des Zeitintervalls zum letzten Krankheitsschub    | 66  |
| 5.1 und Herdbefund                                          | 66  |
| 5.2 und Liquor-Serum-Quotient                               | 70  |
| 6 Klinische Diagnose                                        | 71  |
| 6.1 und CCT-Befund                                          | 71  |
| 6.2 und Liquor-Serum-Quotient                               | 75  |
| 7 Vergleich zwischen den Untersuchungsmethoden              | 76  |
| 7.1 Häufigkeit pathologischer Befunde                       | 76  |
| 7.2 Vergleich einzelner Methoden                            | 78  |
| 7.2.1 CCT und LSQ                                           | 78  |
| 7.2.2 CCT und VECF                                          | 79  |
| 7.2.3 CCT und Liquorzellzahl                                | 80  |
| 7.2.4 LSQ und Liquorzellzahl                                | 81  |
| 7.2.5 LSQ und VECF                                          | 82  |
| 7.2.6 LSQ und Art des Herdbefundes                          | 83  |
| 7.3 Übereinstimmung einzelner Methoden                      | 84  |
| C Diskussion                                                | 86  |
| D Zusammenfassung                                           | 104 |
| E Literaturverzeichnis                                      | 108 |

# DAS CRANIALE COMPUTERTOMOGRAMM BEI ENCEPHALOMYEELITIS DISSEMINATA

## A. EINLEITUNG

### I. Encephalomyelitis disseminata

#### 1. Historischer Überblick

Die Erkrankung "Multiple Sklerose" taucht in der medizinischen Literatur erstmals etwa Anfang des 19. Jahrhunderts auf. Ihre Geschichte in noch früherer Zeit ist durch keine bekannten Dokumente belegt.

Zu Beginn standen neben einzelnen Fallbeschreibungen aus England, Frankreich und Deutschland, vor allem pathologisch-anatomische Untersuchungen im Vordergrund. Hier sind besonders CRUVEILHIER (1829-1842), der schon den Begriff "Sclérose" prägte, und CARSWELL (1838) zu nennen. Sie beschrieben vielleicht als erste die typisch inselförmige Herdbildung von grau-weißer Farbe und vermehrter Konsistenz in der weißen Substanz des Gehirnes sowie eine "graue Degeneration" von Rückenmarksbahnen (25).

ROKITANSKY (1857) erkannte die plaqueartige Manifestierung der Multiplen Sklerose und deutete dies als interstitielle Bindegewebsvermehrung (23). Etwa



zur selben Zeit entdeckte der Pathologe G. E. RINDFLEISCH eine perivaskuläre Zellvermehrung unter Einbeziehung der Neuroglia in diesen Prozeß und Verfettung von Gliazellen (23). Eine genauere histologische Beschreibung lieferten VULPIAN, der 1866 erstmals die Bezeichnung "Sclérose en plaques" prägte, und der Neurologe CHARCOT (1868): Demyelinisierung und Markscheidenuntergang, Erhalt der Achsenzyylinder, Gliazell-Proliferation und perivaskuläre Anhäufung von phagozytierenden Zellen (9). Eine Zusammenfassung und Diskussion der Befunde von ANDRAL, CRUVEILHIER, FRERICHs, VALENTINER, BOURNEVILLE und GUERARD unter anderem veröffentlichte William A. HAMMOND im Jahre 1871 in seinem Buch "Treatise on disease of the nervous system" (9).

Eine der ersten bekannten Fallbeschreibungen stammt von Augustus d'Este (1794 - 1848), der seinen eigenen Krankheitsverlauf in Tagebüchern und Briefen festhielt. Er bemerkte im Alter von 31 Jahren erste Symptome in Form von Sehstörungen mit nachfolgenden Beinlähmungserscheinungen und Empfindungsstörungen; er verstarb schließlich nach gut zwanzigjähriger Progredienz an einer zunehmenden Ateminsuffizienz (25).

Nach Fallveröffentlichungen von CRUVEILHIER und CARSWELL lenkten FRERICHs und seine Schüler und an-

dere die Aufmerksamkeit auf die Symptomatologie der Multiplen Sklerose. VALENTINER (1856) beschrieb unter anderem Prädilektionsalter (20 - 40 Jahre), den schubweisen Verlauf und häufige motorische Ausfälle (9). LEYDEN (1875) gab ein ähnliches Prädilektionsalter an und beobachtete die häufigere Erkrankung von Frauen (25). CHARCOT (1868) erstellte die zunächst als pathognomonisch erachtete Trias: Intensionstremor, Nystagmus und scandierende Sprache. Sie wurde insgesamt jedoch selten angetroffen und verlor wieder an Bedeutung. Erste interessante Fallbeschreibungen aus Amerika stammen von J. C. MORRIS (1867) sowie von SEGUIN u. M. (1878), der erstmals die Krankheitsbezeichnung "disseminierte Sklerose" gebrauchte (9). In England soll MOXON (1873) als erster eine nachgewiesene Erkrankung an Multipler Sklerose beschrieben haben, 1875 acht weitere (9). 1845 erfaßten MELICHER und KNISSLING (zit. bei (25)) das Symptom Opticusatrophie im Rahmen des Krankheitsbildes einer jungen Frau. Eine systematische Erarbeitung der Augensymptomatik lieferte 1890 UHTHOFF. Weitere klinische Fallschilderung, beispielsweise von ZENKER (1865) und LEO (1868) und anderen sind in der Literatur schon früh bekannt.

OPPENHEIM änderte die klinische Betrachtungsweise durch die Abkehr von einzelnen Symptomen hin zu

Symptomenkomplexen (23). BOURNEVILLE und GUERARD (1869) wollten mit Hilfe der klinischen Symptomatik eine Differentialdiagnose der Myelitiden (z. B. spinale und cerebrospinale Form) ermöglichen (25). Sie brachten 1869 das erste Fachbuch über Multiple Sklerose heraus. LEYDEN unterteilte die disseminierte Sklerose in akute und chronische Verläufe; er und EICHHORST (1896) nahmen neben exogenen Ursachen auch eine erbliche Disposition zur Erkrankung an (25). Schon vorher hatte HASSE (1869) zwischen Multipler Sklerose, primär endogener Sklerose und anderen Encephalomyelitiden unterschieden. 1904 schließlich faßte E. MÜLLER in seinem Buch die bis dahin durchgeführten klinischen Studien nebst eigenen Ergebnissen zusammen.

Bis Anfang des 20. Jahrhunderts waren im wesentlichen alle klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen der Multiplen Sklerose bekannt. In den Vordergrund rückte die Erforschung von Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung. Sie brachte sehr verschiedene Ansatzpunkte und Theorien zu Tage:

CHARCOT gab an, daß die Ursache der Multiplen Sklerose zwar nicht bekannt sei, sah jedoch Beziehungen zu kürzlich abgelaufenen Infektionen wie beispielsweise Thyphus, Cholera und Pocken (9). MARIE (1884) stützte diese Vorstellung. BULLOCK (1913) und später auch GYE (1921) berichteten, die Multiple Skle-

rose auf Tiere übertragen zu haben (9). KUHN und STEINER (1917 bzw. 1928) gaben Spirochäten als möglichen Krankheitserreger an; STEINER fand diesen Erreger unter anderem in Gehirn, Rückenmark und Liquor von Erkrankten (9). MARINESCO (1919) und PETTIT (1922) berichteten über ähnliche Ergebnisse (9). Ein von CHEVASSUT (1930) aus dem Liquor gezüchteter Erreger (*Spherula insularis*) konnte nicht bestätigt werden. Desweiteren wurde die Multiple Sklerose als Spätkomplikation einer Syphilis oder tuberkulöser Erkrankungen (DATNER 1937) gesehen (9). HAMMOND (1871) erwog infektiöse als auch psychologische Ursachen (9).

OPPENHEIM (1887) vermutete zugrundeliegende exogene Vergiftungen mit Metallverbindungen verschiedener Art. Vergiftungen mit Spurenelementen, oder auch eine Toxinstreuung, ausgehend von beispielsweise Tonsillitiden oder Zahnherden, wurden diskutiert. Die Möglichkeit einer endogenen Entstehung sahen STRÜMPFEL (1896) und MÜLLER (1904) in der Neigung zur Gliadysplasie mit folgender Markscheidenatrophie. CURTIUS (1933) und CURSCHMANN (1920) sahen das gehäufte familiäre Auftreten der Multiplen Sklerose, wogegen GOWER schon 1888 auf seltene Vererbung hinwies und in der Hälfte der Krankheitsfälle keine nachvollziehbare Ursache erkennen konnte (9). MARBURG (1906) betrachtete die Multiple Sklerose als einen entzündlichen Prozeß, den er als

"Encephalo-Myelitis periaxialis scleroticans" bezeichnete (23). MARBURG und BRICKNER diskutierten (1931) die Existenz eines Myelintoxins bzw. lipolytischen Enzyms (9). Epidemiologische Gesichtspunkte wurden schon früh bei CHARCOT und beispielsweise durch Untersuchungen in der Schweiz von VERAGUTH (1924) in die Entstehungsgeschichte miteinbezogen (23).

In neuerer Zeit gewann die Virustheorie zunehmend an Bedeutung, so vor allem die Slow-Virus-Theorie (GAJDUSEK u. M., 1965 (9)). Ein möglicher Zusammenhang mit anderen Virusinfektionen, wie den Masern, wurde erwogen (SEVER und KURTZKE, 1969). PUTNAM (1939), ebenso FRANKLIN und BRICKNER (1947), stellten Hypothesen einer vaskulären Krankheitsentstehung auf (9); auch wurden zugrundeliegende Lymphgefäßerkrankungen in Betracht gezogen (zit. bei (9)).

Die Ähnlichkeit mit allergischen Encephalomyelitiden lenkte die Suche auf eine Krankheitsentstehung auf allergischem und immunologischem Weg. So beschäftigten sich schließlich mehrere Autoren mit Antigen-Antikörperreaktionen und möglichen Autoimmunreaktionen (SCHWENDTNER 1935, KABAT u. M. 1947, FREUND u. Mitarbeiter 1947; zit. bei (9)). Neuere Untersuchungen gehen der Frage nach, welche ursächliche Rolle der biochemischen Zusammensetzung des Myelins, enzymatischen Störungen oder anderen

metabolischen Einflüssen u.a.m. beigemessen werden kann. Die aktuellen Forschungen auf diesem Gebiet sollen hier nicht im einzelnen benannt werden; bei der Erkenntnis des Pathomechanismus und eventuell neuer Therapiemöglichkeiten der Encephalomyelitis disseminata kommt ihnen heute sicher die größte Bedeutung zu.

## 2. Pathologie

Pathologisch- anatomisch laufen bei dieser Erkrankung herdförmige Demyelinisationen ab, wobei die Axone zunächst intakt bleiben. Diese demyelinisierten Herde (Plaques) entstehen vor allem um den dritten und vierten Ventrikel in der weißen Hirnsubstanz, sie sind jedoch auch an der Mark-Rinden-Grenze und in den Sulci der Großhirnrinde (2) zu finden. Häufig ist der Nervus opticus betroffen, seltener Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark. Histologische Untersuchungen zeigten die Bildung von Herden meist im Verlauf eines kleinen venösen Gefäßes (11). Alte, vermutlich inaktive, demyelinisierte Herde sind größtenteils ersetzt durch Neuroglia mit Fasergliose und Retikulinfaserzunahme; sie zeigen eine vermehrte Konsistenz, haben eine scharfe Begrenzung und stellen sich computertomographisch in der Regel als scharf begrenzte Areale

verminderter Dichte dar.

FrISChe, aktive Demyelinisierungsherde sind von weicher Konsistenz. Sie lassen eine randständige Zellzunahme mit Astrozyten- und vor allem Oligodendrozytenbeteiligung, sowie eine Zunahme der Vaskularisierung und Ödembildung erkennen (1). Die ursächliche Rolle von phagozytären Aktivitäten der Microglia und Monozyten an Herdrändern ist bisher nicht geklärt. In ihnen sind sudanophile Lipide als Ausdruck des Myelinscheidenuntergangs nachweisbar. Als frühes Ereignis werden die, in aktiven Demyelinisierungsherden befindlichen perivenösen Zellansammlungen aus Lymphozyten, Phagozyten und lymphoiden Zellen angesehen; sie kommen in alten Herden weit weniger häufig vor. Solche Formationen wurden auch außerhalb der aktiven Herde gefunden, vornehmlich aus lymphozytären Zellen bestehend. Sie können, je nach Lage, als zunehmende Ausbreitung des bestehenden aktiven Herdes entlang einer kleinen Vene oder als Entstehungsort eines neuen Herdes gedeutet werden. Dabei ist nicht entschieden, ob diese Vorgänge eine entzündliche Reaktion auf einen bereits stattgehabten Myelinscheidenuntergang, oder etwa dessen ursächliche Bedingung sind (zit. bei (1)).

Die, aufgrund histochemischer Untersuchungen festgestellte, erhöhte proteolytische Aktivität in Randbereichen von frischen Demyelinisierungsherden

wird ebenfalls als ein frühes pathogenetisches Ereignis angesehen. Die Proteasen neuralen Ursprungs bewirken einen Verlust basischer Proteine mit Freisetzung von Lipiden aus den Myelinscheiden (15). Dem Verlust an Cholesterol, dem Hauptbestandteil des Myelins, wird hierbei eine besondere Rolle beigemessen, da es die Oberflächenspannung beeinflusst (14). Die Beteiligung von Lysolecithin als auch lysosomalen Enzymen wird diskutiert (zit. bei (1)). Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, daß geschädigte Myelinscheiden, auch bei Erkrankung an Encephalomyelitis disseminata, bis zu einem gewissen Grad durch körpereigene Reparaturmechanismen wiederhergestellt werden können (10). Inwieweit im Einzelfall eine Restitutio ad integrum stattfinden kann, ist derzeit nicht einschätzbar, ebensowenig der Zusammenhang zwischen Ausmaß der Remyelinisation und klinischer Remission (29).

Kontrovers ist weiterhin, ob die Myelinscheiden primär in oben beschriebener Weise erkranken, oder, ob sie, etwa im Rahmen einer entzündlichen Reaktion auf eine Virus-, Autoimmun- oder allergischen Erkrankung, sekundär geschädigt werden. Bei der Entstehung frischer Demyelinisierungen spielt vermutlich erhöhte vaskuläre Permeabilität eine Rolle (BROMANN, zit. bei (19)).

Eine Korrelation zwischen anatomischem Substrat und klinischen Symptomen der Erkrankung konnte bei

periventrikulären, intracerebralen und cerebellären Demyelinisierungsherden kaum gefunden werden, wohl aber bei Herdbefunden im Bereich des Nervus opticus, Hirnstammes oder des Rückenmarkes (Adams CEM, 1975, zit. bei (1)).

Die oftmals gefundene Dilatation der Liquorräume, insbesondere der Ventrikel, wurde im Verhältnis zum Ausmaß des Verlustes weißer Hirnsubstanz durch Demyelinisierung beobachtet; eine Korrelation zur klinischen Symptomatik konnte gesehen werden (5, 30).

### 3. Symptomatik und Diagnose der Encephalomyelitis disseminata

Viele verschiedene, klinische Erscheinungsformen und fehlende Spezifität der einzelnen Symptome bedingen diagnostische Schwierigkeiten bei der Encephalomyelitis disseminata. Der Erkrankung liegt mit den Plaques ein eindeutiges pathologisch-anatomisches Substrat zugrunde. So entstehen Läsionen an den unterschiedlichsten Stellen des ZNS und damit eine Vielzahl von multiloculären Symptomen. Typisch ist der Befall der weißen Hirnsubstanz mit Beteiligung des subcorticalen Großhirn- und Kleinhirnbeckens, der langen Bahnen in Hirnstamm oder Rückenmark, der spinocerebellären Bahnen, der Hinter-

stränge, des medialen Längsbündels und des Nervus opticus. Ein Befall der grauen Substanz und der peripheren Nerven ist nicht ausgeschlossen.

Ein weiteres wesentliches Kriterium sind die multiplen, zeitlich abgrenzbaren Krankheitsschübe, denen in der Regel eine teilweise oder vollständige Symptomrückbildung folgt. Seltener ist auch ein von Anfang an progredienter Krankheitsverlauf möglich.

### 3.1 Symptomatik

Die Vielzahl der Symptome mit Störungen aller Funktionssysteme ist von diagnostischer Bedeutung. Die Symptome entwickeln sich meist langsam bis zum Vollbild, treten oft nur kurzzeitig und in unterschiedlicher Stärke auf. Eine Rückbildung kann im Verlauf der ersten Krankheitsschübe erwartet werden, wesentliche Funktionsdefekte bleiben beim schubweisen Verlauf zunächst nur selten bestehen. Nach einer Untersuchung von Mc ALPINE u. M. (1972) setzte bei nur 17% von 219 Patienten der Krankheitsbeginn plötzlich ein (zit. bei (25)). Ein prodromales Krankheitsstadium zeigt sich in sehr unspezifischen Befindlichkeitsstörungen und wird als solches kaum erkannt.

In etwa 90% aller Fälle (4) treten Störungen der Motorik mit Spastik und Paresen meist im Bereich

der unteren Extremitäten, sowie Koordinationsstörungen auf. Bei den Koordinationsstörungen stehen im Vordergrund Rumpf- und Gangataxie, Tremor (meist Intensionstremor) unterschiedlichen Ausmaßes und Dysarthrie. Ebenso häufig findet man Sensibilitätsstörungen, meist in Form von Parästhesien und Sensibilitätsdefiziten. Bei den Störungen im Bereich des Hirnstammes und der Hirnnerven steht vor allem die Retrobulbärneuritis im Vordergrund mit temporärer Ablassung, Gesichtsfeldausfall, Visusherabsetzung u.a.m. Nicht selten finden sich Doppeltsehen und Nystagmus. Weitere Sehstörungen wie beispielsweise eine homonyme Hemianopsie entsteht durch den meist einseitigen Befall des Tractus opticus. Eine vollständige Erblindung ist selten zu beobachten. Mit 1- bis 2% tritt, bei an Multipler Sklerose Erkrankter, die Trigeminusneuralgie relativ häufig auf. Hier können als weitere, bedeutende Schmerzsyndrome die pseudoradikulären Schmerzen, sogenannte Lhermitte-Parästhesien, schmerzhafte Beugerspasmus bei Paraplegie und Kopfschmerzen angeführt werden. Schwindel kann einmal als Folge einer Herdbildung im Vestibularisbereich oder am Boden des 4. Ventrikels auftreten.

In 50- bis 75% der Fälle entwickeln sich vegetative Störungen in Form von Blasenentleerungs- und Mastdarmfunktionsstörungen. Hier stehen imperativer Harndrang, Obstipation und mitunter Inkontinenz im

Vordergrund.

Psychopathologische Veränderungen lassen sich vor allem in Form von Affektivitäts- und Hirnleistungsstörungen beobachten, wobei eine Abnahme der intellektuellen Leistung erst nach zunehmender Dauer der Erkrankung erwartet werden muß. Nach BAUER (4) sind Wesensänderungen in 10% der Fälle limitierender Faktor für die Arbeitsfähigkeit. Psychosen treten nur selten bei schweren Krankheitsschüben auf. Cerebrale Krampfanfälle auf dem Boden von Plaques im ZNS können vorkommen. Vasomotorische Störungen wurden beobachtet.

### 3.2. Kriterien zur klinischen Diagnosestellung

Es wurden von mehreren Autoren Kriterien erstellt, mit deren Hilfe allein aufgrund von Anamnese, genauer klinischer Untersuchung und Krankheitsverlauf die Diagnose der Encephalomyelitis disseminata erleichtert werden soll. Auf diese Weise kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit besser eingestuft werden, Angaben über den Krankheitszustand eines Patienten werden besser vergleichbar.

Zu den bekanntesten Kriterien gehören die sogenannten SCHUHMACHER-Kriterien (27) und jene von ALLISON u.M. (zit. bei (25)), von denen letztere bereits in 3 Wahrscheinlichkeitsstufen eingeteilt wurden.

Mc ALPINE u.M. (21) differenzierten folgende drei

Wahrscheinlichkeitsstufen für das Vorliegen einer Multiplen Sklerose (eigene Übersetzung nach (21)):

Sicher:

1. Disseminierte Symptome wie Retrobulbärneuritis, Parästhesien, motorische Schwäche, Gehunsicherheit usw. mit schubweisem Verlauf, typisch für multiple Läsionen im ZNS.
2. Langsam sich verstärkende Paraplegie, später schubförmig verlaufend und gefolgt von Symptomen im Bereich des Hirnstammes, Großhirns oder Opticusnerven.

Wahrscheinlich:

1. Während des ersten Schubes klinisch offensichtlich disseminierte Symptomatik mit folgender langanhaltender Remission ohne Auftreten neuer Symptome, jedoch möglicher Veränderung von Einzelsymptomen.
2. Ein- oder mehrmaliges Auftreten von Retrobulbärneuritis, begleitet oder gefolgt von Pyramidenzeichen. Kein Auftreten von neuen Schüben.

Möglich:

1. Ähnliche Vorgeschichte wie unter wahrscheinlich, jedoch mit unüblichen oder wenigen Symptomen bzw. ungenügender Verlaufsinformation.
2. Progressive Paraplegie im mittleren Lebensalter ohne schubweisen Verlauf oder andere Symptome außerhalb des Rückenmarkes und Ausschluß anderer Ursachen durch weitere Untersuchungen.

Es wird angefügt, daß bei zweifelhaften Diagnosen

1. das Alter des Patienten,
2. familiäres Auftreten und
3. der Liquorbefund zu Hilfe genommen werden können.

Eine neuere Klassifikation, erstellt von Mc DONALD und HALLIDAY (22), unterscheidet folgende Kriterien zur Diagnosestellung:

Bewiesen:

Diagnose gesichert durch Autopsie

Klinisch eindeutig:

zwei oder mehr Schübe, zwei oder mehr unterschiedliche Läsionen, Läsionen vorwiegend in der weißen Substanz, Erkrankungsalter zwischen 10 und 50 Jahren, Vorgeschichte von 1 Jahr und länger und keine zutreffendere Erklärung für die beobachteten Symptome.

Früh wahrscheinlich:

einzelner MS-verdächtiger Schub und Läsionen an zwei oder mehr unterschiedlichen Stellen des ZNS oder

schubweiser Verlauf und offensichtlich nur eine einzige Läsion

Progressiv wahrscheinlich:

progrediente Paraplegie und offensichtlich zwei oder mehr unterschiedliche Läsionen im ZNS unter Ausschluß anderer Ursachen

Progressiv möglich:

progrediente Paraplegie und offensichtlich nur eine Läsion im ZNS unter Ausschluß anderer Ursachen

Fraglich:

MS-verdächtiges Symptom mit offensichtlich nur einer oder keiner sicheren Läsion

oder

rezidivierende Neuritis nervi optici mit einem zusätzlichen Ereignis, jedoch keine offensichtliche Läsion der Augen.

### 3.3. Zusätzliche Untersuchungen

Evozierte corticale Potentiale werden zur Differentialdiagnose der Multiplen Sklerose angewandt (28). Hierbei handelt es sich um Techniken zur Funktionsüberprüfung von zentralnervösen Strukturen, die unter anderem bei dieser Erkrankung betroffen sein können. Es werden periphere Sinnesreize gesetzt, die durch Fortleitung, entweder über das Rückenmark oder über Hirnstamm und Hirnnerven, mittels Elektroden registrierbare Potentiale über dem entsprechenden sinnesspezifischen Anteil der Großhirnrinde auslösen. Darunter fallen die akustisch evozierten Potentiale und der Blinkreflex, beispielsweise zur Feststellung von Hirnstammläsionen. Zur Entdeckung einer klinisch unauffälligen internukleären Ophthalmoplegie kann eine Elektrooculographie zur Anwen-

dung kommen. Bei Störungen im Bereich des Rückenmarkes oder lemniskalen Systems können das Elektrosinogramm bzw. die somatosensibel evozierten Potentiale pathologisch ausfallen.

Breiteste Anwendung finden die visuell evozierten corticalen Potentiale (VECP): Es werden durch Lichteffekte (in der Regel Musterumkehr-Stimulation) Reize auf die Retina ausgeübt, die über den Nervus opticus und die übrige Sehbahn bis zur Area calcarina in der Großhirnrinde weitergeleitet werden und dort, nach einer physiologischen Latenzzeit, mittels Hautelektroden meßbare Potentiale erzeugen. In der Literatur wird bei Neuritis nervi optici in bis zu 90% der Fälle eine verlängerte Latenzzeit beschrieben (HALLIDAY u.M., 1972, zit. bei 22). Auf diese Weise können bei einem Großteil der MS-Patienten Opticusläsionen nachgewiesen werden, auch wenn klinisch keine Gesichtsfeldausfälle feststellbar sind.

Bei der Liquoruntersuchung sind für die Diagnose von Bedeutung die Zellzahl, das Gesamteiweiß sowie im Rahmen der Elektrophorese die IgG-Fraktion. Veränderungen im Sinne einer mäßigen Erhöhung sind verdächtig auf das Vorliegen einer Encephalomyelitis disseminata. Besondere Bedeutung hat der Liquor-Serum-Quotient (LSQ) erlangt, dessen Formel wie folgt lautet:

$$\frac{\text{IgG(Liquor)}/\text{IgG(Serum)}}{\text{Albumin(Liquor)}/\text{Albumin(Serum)}} = x$$

Mittels dieses Quotienten kann eine intrathekale Immunglobulinsynthese, größtenteils unabhängig von den Serum-IgG-Konzentrationen und von Störungen der Blut-Liquor-Schranke, beurteilt werden. Ein Zusammenhang zwischen LSQ-Erhöhung und Encephalomyelitis disseminata wurde berichtet (28).

Technische Untersuchungen wie Pneumencephalographie und Angiographie wurden durch Hirnscintigraphie und vor allem die Computertomographie bei der Differentialdiagnose weitgehend verdrängt. Eine Myelographie wird nur noch in wenigen Fällen, zum Ausschluß eines raumfordernden Rückenmarkprozesses, erforderlich.

Die Bestimmung von oligoklonalen Banden im Immunglobulinbereich gewinnt im Rahmen der Liquordiagnostik zunehmend an Bedeutung; eine Untersuchung, die bei dem besprochenen Patientengut noch nicht vorgenommen wurde.

Ebenso stand noch nicht das Nuclear Magnetic Resonance Imaging (NMR) zur Verfügung, ein neues bildgebendes Verfahren, das heute u.a. bei der Suche nach akuten und chronischen MS-Herden bereits breitere Anwendung findet (18a, 22a, 26a).

## II. COMPUTERTOMOGRAPHIE

### 1. Technische Grundlagen

Etwa im Jahre 1973 hielt die Computertomographie Einzug in die Neuroradiologie. Für die Entwicklung der klassischen Röntgendiagnostik hin zur Technik der Computertomographie wurden im Jahre 1979 dem Engländer G.N. HOUNSFIELD und dem Amerikaner A.M. CORMAK der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Durch die computergesteuerte Röntgenaufnahmetechnik können "röntgenanatomische" Körperschnitte angefertigt werden, die wesentlich geringere Dichteunterschiede im Gewebe erkennen lassen als mit Hilfe der herkömmlichen Röntgendiagnostik. Auch bei der Computertomographie (CT) werden von einer Röntgenröhre Röntgenstrahlen emittiert und beim Durchgang durch den Körper geschwächt. Das Ausmaß der Schwächung hängt ab von der Organdichte, die willkürlich in CT-Werten (HOUNSFIELD-Einheiten) angegeben wird. Als Bezugssystem zur Einteilung der Dichte - und damit Grautonskala dient der Wert des Wassers, der gleich 0 gesetzt wird. So erhält jedes durchstrahlte Element einen eigenen Scalenwert (z.B. Luft -500, Knochen +500).

Ein CT-Bild entsteht dadurch, daß parallel angeordnete und miteinander gekoppelte Strahlenquellen auf der einen und Detektoren auf der anderen Seite eine beliebige Körperscheibe von Winkelgrad zu Winkel-

grad abtasten und die absorbierte Strahlenintensität während der einzelnen Schritte registrieren. Dabei werden bei modernen CT-Geräten die Aufnahmen durch eine Rotationsbewegung von Röntgenröhre oder Detektoren von 180 Grad nach dem Mehrgrad-Rotationsprinzip erstellt (Abb. 1). Die so gewonnen Dichtewerte einer Körperscheibe werden durch das Meß- und Datenverarbeitungssystem des Computers als Bildrasterpunkte dargestellt, die mosaikartig zusammengesetzt das CT-Gesamtbild ergeben. Die räumliche Auflösung (Bildelement) bestimmt zusammen mit der Kontrastauflösung (Volumenelement = Bildelement x Schichtdicke) die Qualität des CT-Bildes. Zwischen Registrierung und Rückprojektion kommt es zu einer geometrischen Unschärfe, die durch einen eingeschalteten Rechenvorgang ("Faltung") weitgehend korrigiert wird (Abb. 2). Durch Anwendung von wasserlöslichen Kontrastmitteln können bestimmte Strukturen besser kenntlich gemacht (z.B. Blutgefäße) oder sogar erst entdeckt werden (z.B. bestimmte Tumorarten).

Die Darstellung eines gesamten Organs, wie beispielsweise des Gehirns bei der cranialen Computertomographie, erfolgt durch Anfertigung entsprechend zahlreicher Schnitte durch das Organ in oben beschriebener Weise. Grundsätzlich können drei Dichtequalitäten unterschieden werden; isodens (dem um-

gebenden Gewebe entsprechende Dichte), hypodens (Dichteminderung) oder hyperdens (Dichteanhebung).

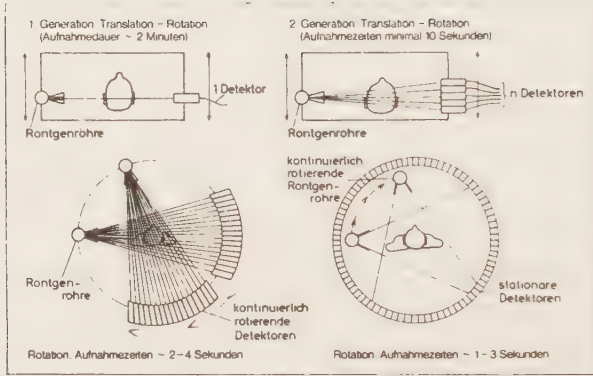


Abb. 1: Genealogie der CT-Technik

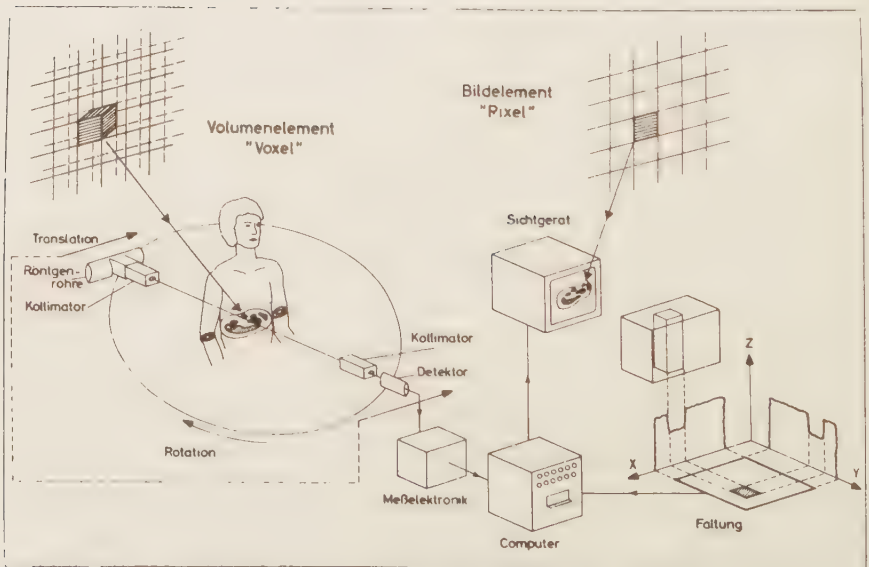


Abb. 2: Vom Voxel zum Pixel, Faustskizze zur Veranschaulichung des CT-Verfahrens (vergl. Text)

## 2. Craniale Computertomographie und Encephalomyelitis disseminata: Bisherige Erkenntnisse

Bei anatomische Untersuchungen von BROWNELL u. HUGHES (5) fanden sich 74% der Entmarkungsherde in der weißen Hirnsubstanz, die meisten periventrikulär gelegen, 17% im Markrindenbereich und 9% in der grauen Hirnsubstanz. Das Ausmaß der beobachteten Ventrikeldilatation wurde im Verhältnis zum Verlust von weißer Substanz, bzw. Größe und Anzahl der Entmarkungsherde gesehen. Die größten, im Durchmesser bis zu mehreren Zentimetern messenden Herde, fand man periventrikulär, während peripher gelegene Herde wesentlich kleiner waren (LUMSDEN, zit. bei (14)).

Als radiologisches Korrelat der Entmarkungsherde im CCT werden hypodense Zonen beschrieben, für die eine scharfe Begrenzung und mitunter fingerförmige Ausbreitung in die umgebende Hirnsubstanz typisch sind (14). Solche Herde können auch im Bereich des Nervus opticus nachgewiesen werden (6). Die Anzahl der Patienten, bei denen man mittels CCT Entmarkungsherde darstellen konnte, wird von mehreren Autoren mit etwa 30% angegeben (14, 16, 29). Anhand Untersuchungen an Verstorbenen ließ sich feststellen, daß Entmarkungsherde unter 0,7 cm Größe im CCT nicht erkannt werden; auch größere Herde werden radiologisch als normale Hirnstruktur fehlgedeutet,

wenn sie zum umgebenden Hirngewebe isodens erscheinen (16). Als weitere typische Merkmale gelten Multiplizität, asymmetrische Lage und fehlendes perifocales Ödem (20). Auch im Bereich des Rückenmarks können Plaques dargestellt werden (7).

Eine Hirnatrophie wird im CCT als unspezifischer Befund in vielen Fällen gefunden. Sie kann zentral und/oder cortical vorkommen (6, 14, 30). Der Atrophiebefund konnte meist mit dem klinischen Bild in Einklang gebracht werden (30). Anders bei den Herdbefunden, wo ein Bezug zwischen Lokalisation und Symptomatik nicht hergestellt werden konnte (8, 30); dies wird hauptsächlich auf gleichzeitig vorhandene, radiologisch unerkannte, isodense Entmarkungsherde zurückgeführt (20). In einer größeren Untersuchung zeigten von 110 Patienten nur 18% ein normales CCT; ein Einfluß von Krankheitsdauer oder Erkrankungsalter konnte hierbei nicht beobachtet werden (14). Während die im CCT-Bild dargestellte Atrophie bei Encephalomyelitis disseminata allgemeiner Ausdruck von Hirnsubstanzverlust ist, beruht das Bild der hypodensen Herde auf dem Myelinverlust, vermehrter Hydratation und Zunahme des Extrazellulärtraumes (29). Solche hypodense Zonen werden als Narbenbildung alter Entmarkungsherde angesehen. Eine weitere, mögliche Erklärung der hypodensen Areale wird in der veränderten biochemischen Zusam-

mensetzung gesucht; dabei verursachen Myelinalteration und Lipidverlust (v.a. Cholesterol) eine lokale Abnahme der Atomzahl und entsprechende Dichteminderung (14).

Bei der Entdeckung von Kontrastmittelspeichernden Herden im CCT ohne Massenverschiebungen muß in der Differentialdiagnose die Möglichkeit einer Encephalomyelitis disseminata berücksichtigt werden (18). Durch i.v. Gabe von Kontrastmittel können sogenannte hyperdense Zonen dargestellt werden, die vermehrt im akuten Stadium beschrieben wurden und frischen Entmarkungsherden entsprechen (17, 19). Auf diese Weise können auch Herde, die im Nativbild isodens erscheinen, nach Kontrastmittelgabe sichtbar gemacht werden (28). Als Erklärung für die Dichteanhebung wird eine Störung der Blut-Hirnschranke angesehen, die in der akuten Krankheitsphase einen Austritt von Kontrastmittel in den Extravasalraum erlaubt. Typischerweise sind die Kontrastmittelanreicherungen vorübergehend, im Gegensatz zu metastasierenden Prozessen, die zudem bei periventrikulärer Lage zum Einbruch in das Ventrikellumen neigen und sich daher von Entmarkungsherden gut unterscheiden lassen (26).

Mittels Kontrolltomographien kann die Krankheitsaktivität verfolgt werden (29): Frische Entmarkungsherde können im Nativ-CCT hypodens oder isodens erscheinen und erfahren nach Kontrastmittel-

gabe eine Dichteanhebung. In der Folgezeit bleiben alle diese Herde, auch unter Kontrastmittelgabe, hypodens, wovon manche schließlich computertomographisch nicht mehr nachweisbar sind (z.B. nach Vernarbung durch Gliazellproliferation). Die meisten Verlaufsinformationen in Form von Größenabnahme, schärfer werdende Begrenzung, vollständiges Verschwinden von Herden im Kontroll-CCT liessen sich bei akuten Krankheitsverläufen gewinnen (30). Weiterhin konnte gezeigt werden, daß nach klinischen Remissionen oder nach Therapie mit steroidhaltigen Medikamenten ein kontrastmittelspeichernder Herd an Intensität abnehmen oder im CCT gänzlich verschwinden kann (3, 17, 20).

Differentialdiagnostisch müssen bei der cranialen Computertomographie vor allem folgende Erkrankungen berücksichtigt werden: Leukencephalopathien (spongioforme Leukodystrophie, Alexander's disease, metachromatische Leukodystrophie, globoide Leukodystrophie, Adrenoleukodystrophie, progressive multifocale Leukencephalopathie, disseminierte nekrotisierende Leukencephalopathie u.a.), vaskuläre Erkrankungen (Encephalopathia hypertonica, Encephalopathie bei Polycytämie, Hirninfarkte, arteriovenöse Mißbildungen) und primäre oder sekundäre Neoplasmen. Die aufgeführten Erkrankungen lassen sich jedoch meist durch Vorgeschichte, Klinik und Krankheitsverlauf von der Encephalomyelitis disseminata

unterscheiden (18, 19, 20).

### III Ziel der Erhebung

Wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben, ist die craniale Computertomographie zur Erkennung von Entmarkungsherden geeignet. Bisherige Untersuchungen konnten zeigen, daß bei einer unterschiedlich großen Anzahl der Fälle alte, frische und auch klinisch bis dahin unerkannte Entmarkungsherde in dargestellter Weise nachgewiesen werden können. Beurteilung einer Krankheitsaktivität und Nachweis einer Dissemination erscheinen möglich.

Bei der vorliegenden Untersuchung interessierten

- allgemeine Aussagen über das Krankengut und die CCT-Befunde
- Häufigkeit und Art pathologischer CCT-Befunde bei verschiedenen Eigenschaften des Krankengutes und im Vergleich zu anderen routinemäßig durchgeführten diagnostischen Untersuchungen.

## B            CRANIALE COMPUTERTOMOGRAPHIE UND ENCEPHALOMYELITIS DISSEMINATA

### Eigene Ergebnisse

#### I.            Material und Methode

##### 1.            Patientengut und Untersuchungen

In die Erhebung mit aufgenommen wurden insgesamt 100 Patienten (72 weibliche, 28 männliche), die im Zeitraum von 1978 bis 1982 in der Neurologischen Abteilung, Städtisches Krankenhaus München Harlaching, untersucht wurden. Die Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt zwischen dem 18. und 74. Lebensjahr. Zur Diagnosestellung bediente man sich folgender Mittel: Erstellung von Vorgeschichte und klinisch-neurologische Untersuchung, Liquoruntersuchung mit Berechnung des Liquor-Serum-Quotienten, EEG, VECP und CCT.

Ein craniales Computertomogramm wurde bei allen 100 Patienten durchgeführt, dabei bei 88 nativ und nach Kontrastmittelgabe, bei 8 nur nativ und bei 4 nur nach Kontrastmittelgabe. Die Aufnahmen erfolgten mittels eines EMI-Scanner CT 5005, Matrix 160 x 160. Die Röntgenröhre arbeitet mit 140 KV. Es wurden pro Serie durchschnittlich etwa 10 Standardschichten parallel zur Orbitomeatallinie abgefahren.

ren. Die Schichtdicke betrug 5 mm, die Aufnahmezeit 72 sec. Zur Kontrastmitteldarstellung wurde eine Bolusinjektion Telebrix (1 bis 1,5 ml/kg Körpergewicht) verabfolgt.

Im Rahmen der eigenen Erhebung wurden die Ergebnisse aller obengenannten Untersuchungen aus den Krankengeschichten einzeln aufgeführt. Die klinischen Untersuchungen wurden mit folgender Einteilung zusammengefaßt: Befund an Hirnnerven, Visusstörungen oder Blickparesen, Nystagmus, Motorik (Paresen, Reflexdifferenz, pathologische Reflexe, Bauchhautreflex), Koordination, sensible Ausfälle, Psychopathologie und Neuropsychologie. Anhand der Kenntnisse über Vorgeschichte und Klinik wurde nachträglich eine Klassifikation der Diagnose (Einteilung in sichere, wahrscheinliche und mögliche Encephalomyelitis disseminata) anhand oben beschriebenen Vorschlag für Kriterien zur Klassifikation nach McDONALD und HALLIDAY (22, siehe auch A I 3.2.) vorgenommen. Die CCT-Befunde wurden aus der jeweiligen Krankengeschichte übernommen und nochmals einzeln mit den vorliegenden Bildern verglichen. Weiter wurden festgestellt: das Patientenalter zur Zeit des ersten Schubes, die Schubzahl, Anzahl und Art der Herde im CCT sowie Atrophie, das Zeitintervall zwischen erstem bzw. letztem Schub und dem CCT, cerebrale und spinale Symptomatik, Liquor-Serum-Quotient, Zellzahl, Gesamteiweiß, Ergebnisse

von VECP und EEG. Als pathologischer Liquor-Serum-Quotient wurden alle Werte mit 0,70 und darüber aufgefaßt.

## 2. Biometrie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie und Querschnittserhebung, bei der rückblickend Informationen ohne weiteren Verlauf (z.B. Verlaufstomographien) gewonnen wurden. Dies und die vorliegende, relativ kleine Gesamtfallzahl ( $n = 100$ ) erlauben nicht den statistischen Beweis einer Theorie. Die gewonnenen Ergebnisse stellen Hypothesen dar, die einzelnen Tests sind beschreibender und vergleichender Natur. Statistische Berechnungen erfolgten nach Erstellung von Vier- oder Mehrfeldertafeln mit Hilfe des CHI-Quadrat-Tests zur Prüfung auf Unabhängigkeit oder Homogenität. Auf die Anwendung des Tests nach Fisher-Yates, der bei Tafeln mit kleineren Fallzahlen gefordert wird, wurde bewußt verzichtet; durch die relativ geringe Gesamtfallzahl kann dadurch keine bessere Aussage erwartet werden.

Bei der Berechnung der einzelnen Kontingenztafeln wurde das entsprechende Vertrauensniveau in % angegeben. Beträgt es 95% oder mehr, so wird von einem statistisch auffälligen Unterschied oder statistisch auffälligen Abhängigkeit gesprochen. Die

Irrtumswahrscheinlichkeit entspricht in einem solchen Fall 5% oder weniger d.h.  $p < 0,05$ .

## II Ergebnisse

### 1. Herdbefund und Atrophie

#### 1.1. Häufigkeit und Lokalisation

Tab. 1 zeigt eine kurze zusammenfassende Darstellung der Befunde. Aus ihr geht hervor, daß 56% der insgesamt 100 Patienten pathologische CCT-Befunde aufwiesen. Dabei konnten bei 47% der Fälle ein oder mehrere Herdbefunde, bei 21% eine Atrophie gesehen werden.

Tab. 1: Ergebnisse der CCT-Untersuchungen

|                                                                               |         |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Patienten                                                                     | n = 100 |
| CCT unauffällig                                                               | 44      |
| CCT pathologisch                                                              | 56      |
| Herdbefunde                                                                   | 47      |
| Herdbefunde mit Atrophie                                                      | 12      |
| Atrophie (4 central,<br>5 cortikal, 11 central<br>und cortikal, 4 cerebellar) | 21      |
| Atrophie ohne Herdbefund                                                      | 9       |

Insgesamt konnten 64 Herdbefunde lokalisiert werden (unsichere Befunde wurden hier nicht berücksichtigt).

tigt). Davon lagen

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| 29 periventrikulär          | = 45,3% |
| 24 im übrigen Marklager     | = 37,5% |
| 7 im Kleinhirn              | = 10,9% |
| 4 an der Mark-Rinden-Grenze | = 6,2%  |

Bei insgesamt 88 Patienten wurde ein CCT nach Kontrastmittelgabe durchgeführt. In 12 Fällen konnte ein hyperdenser Herdbefund entdeckt werden: Im vorangehenden nativ-CCT stellten sich 8 davon isodens dar, während 4 bereits als hypodense Bezirke erkennbar waren, die nach Kontrastmittelgabe eine perifokale Dichteanhebung erfuhren.

Eine Hirnatrophie wurde in 4 Fällen nur zentral, in 5 Fällen nur cortical, in 11 Fällen zentral und cortical und in 1 Fall nur cerebellar beschrieben. 2 der genannten corticalen bzw. 1 centrale Atrophie waren ebenfalls kombiniert mit cerebellarer Atrophie.

#### 1.2. Vergleich zwischen Herdzahl und Atrophiebefund

Aus Tabelle 2 läßt sich ersehen, wieviel Patienten neben jeweils ein, zwei, drei, oder mehr als drei Entmarkungsherden zusätzlich eine computertomographisch nachweisbare Hirnatrophie aufweisen. Dabei wurden nur jene Fälle berücksichtigt, bei denen

die Anzahl der Herde mit möglichst großer Sicherheit bestimmbar war. Es zeigt sich, daß bei nur einem hypodensen Herd in 14,3%, bei zwei Herden in 23,1%, bei drei Herden in 25,0% und bei mehr als drei Herden in 41,7% der Fälle auch eine Atrophie zu sehen war.

| Tab. 2: Anzahl hypodenser Herdbefunde und Atrophie |           |      |        |
|----------------------------------------------------|-----------|------|--------|
| hypodense<br>Herde                                 | Atrophie  |      | gesamt |
|                                                    | ja        | nein |        |
| 1                                                  | 2 (14,3%) | 12   | 14     |
| 2                                                  | 3 (23,1%) | 10   | 13     |
| 3                                                  | 2 (25,0%) | 6    | 8      |
| mehr als 3                                         | 5 (41,7%) | 7    | 12     |
|                                                    | 12        | 35   | 47     |

Das zugehörige Histogramm (Abb. 3) zeigt folgende eindeutige Tendenz: Häufigeres Auftreten von Atrophiebefunden mit steigender Anzahl von Entmarkungs-herden im CCT eines Patienten.

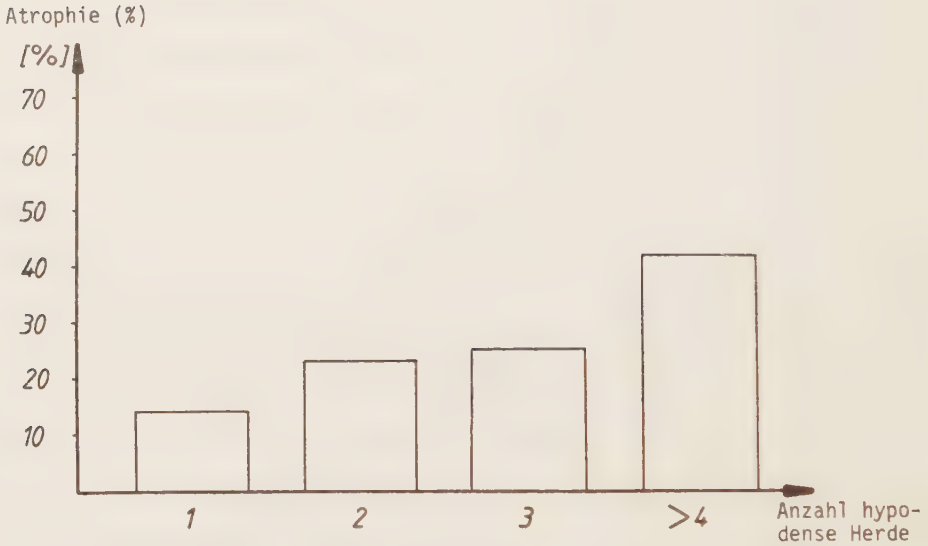


Abb. 3: Anzahl hypodenser Herdbefunde und Atrophie

Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Anzahl von Entmarkungsherden und dem Auftreten einer Atrophie.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 3 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden wenn CHI-Quadrat größer als 7,81.

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen, da CHI-Quadrat 2,62. Statistisch ist mit steigender Herdanzahl eine gleichzeitige Atrophie nicht häufiger zu erwarten.

## 2. Einfluß des Erkrankungsalters

### 2.1. Allgemeine Altersverteilung

Die nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über die Häufigkeit des Erkrankungsbeginnes im zweiten bis siebten Lebensjahrzehnt. Dabei wurden die ersten, in der Anamnese vermerkten Symptome, bzw. der erste Krankheitsschub, als Beginn der Encephalomyelitis disseminata angenommen. Übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur zeigt sich, daß auch bei dem vorliegenden Patientengut die meisten Erkrankungen erstmalig zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auftreten. Das niedrigste Erkrankungsalter lag bei 13, das höchste bei 68 Jahren. Bei insgesamt 5 Patienten war ein Beginn der Erkrankung erst nach dem 50. Lebensjahr ersichtlich.

| Tab. 3: Erkrankungsalter |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| Alter (Jahre)            | Anzahl =<br>Prozent (n=100) |
| 10 - 20                  | 9                           |
| 20 - 30                  | 41                          |
| 30 - 40                  | 28                          |
| 40 - 50                  | 17                          |
| 50 - 60                  | 4                           |
| 60 - 70                  | 1                           |

Abb. 4 ist die graphische Darstellung der Verteilung des Erkrankungsalters. Das berechnete Durchschnittserkrankungsalter beträgt 32,1 Jahre, bei 72 weiblichen und 28 männlichen Patienten besteht dabei ein zu vernachlässigender Unterschied (Frauen 32,7 Jahre, Männer 31,6 Jahre).

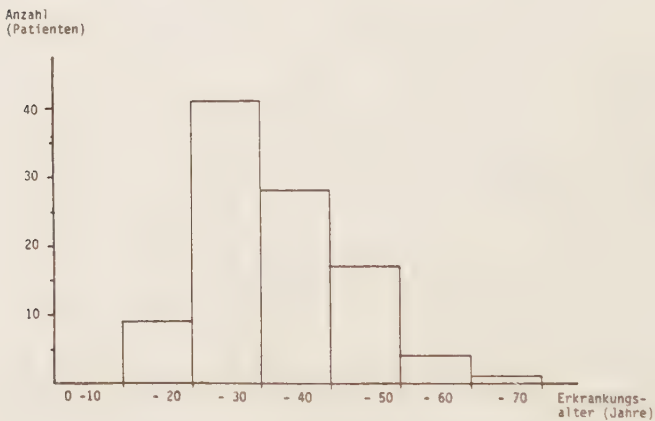


Abb. 4: Verteilung des Erkrankungsalters

## 2.2. Durchschnittliches Erkrankungsalter

### 2.2.1. und CCT-Befund

Es sollte untersucht werden, ob zwischen dem durchschnittlichen Erkrankungsalter und dem computertomographischen Befund ein Zusammenhang besteht. Zur Erstellung der Tabelle 4 wurden drei Fallgruppen unterschieden - Fälle mit normalem CCT, mit

alleinigem Herdbefund oder mit Atrophie - und jeweils das durchschnittliche Erkrankungsalter, Standardabweichung und Altersspanne (Variationsweite) berechnet. Es läßt sich ersehen, daß bei allen drei Gruppen das durchschnittliche Erkrankungsalter nahezu gleich ist. Auf eine statistische Berechnung wurde verzichtet.

| Tab. 4: Durchschnittliches Erkrankungsalter und CCT-Befund |            |                       |                     |         |
|------------------------------------------------------------|------------|-----------------------|---------------------|---------|
| CCT                                                        | ØAlter (J) | Standardabweichung(J) | Variationsweite (J) | n (=99) |
| normal                                                     | 32,1       | 10,3                  | 18 - 68             | 43      |
| nur Herdbefund                                             | 32,5       | 11,5                  | 13 - 60             | 35      |
| Atrophie                                                   | 31,8       | 9,8                   | 18 - 46             | 21      |

Ergebnis: Bezüglich des durchschnittlichen Erkrankungsalters besteht zwischen normalem CCT, nur Herdbefund im CCT oder Atrophie kein Unterschied.

## 2.2.2. und Herdbefund

In Tabelle 5 wird die Anzahl der Fälle mit Herdbefund im CCT bei einem Erkrankungsalter oberhalb bzw. unterhalb des Durchschnittes aufgeführt. Es läßt sich erkennen, daß 50% der Fälle mit Herdbefund vor dem 32. Lebensjahr, 43,2% der Fälle nach dem 32. Lebensjahr erkrankten.

| Tab. 5: Durchschnittliches Erkrankungsalter und Herdbefund |            |           |        |
|------------------------------------------------------------|------------|-----------|--------|
| Alter                                                      | Herd ja    | Herd nein | gesamt |
| < 32 J.                                                    | 28 (50,0%) | 28        | 56     |
| > 32 J.                                                    | 19 (43,2%) | 25        | 44     |
|                                                            | 47         | 53        | 100    |

Die Nullhypothese lautet: Die Häufigkeit von Herdbefunden im CCT hängt nicht davon ab, ob das Erkrankungsalter oberhalb bzw. unterhalb des Durchschnittes liegt.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und einem Freiheitsgrad muß die Hypothese abgelehnt werden, wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 3,84$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen, da  $\text{CHI-Quadrat} = 0,459$ . Die Häufigkeit von Herdbefunden im CCT ist unabhängig davon, ob das Erkrankungsalter oberhalb oder unterhalb des Durchschnittes liegt.

### 2.2.3. und Atrophiebefund

Aus Tabelle 6 läßt sich die Anzahl der Fälle mit Atrophiebefund im CCT (zentral, cortical oder beides) bei einem Alter zu Beginn der Erkrankung oberhalb bzw. unterhalb des durchschnittlichen Erkrank-

kungsalters von 32 Jahren ansehen. Bei einer Gesamtzahl von 21 Atrophiefällen ist dieser Befund in beiden Gruppen mit 11 bzw. 10 Fällen etwa gleich häufig anzutreffen.

| Tab. 6: Durchschnittliches Erkrankungsalter und Atrophie |             |      |        |
|----------------------------------------------------------|-------------|------|--------|
| Alter                                                    | Atrophie ja | nein | gesamt |
| < 32 J.                                                  | 11 (19,6%)  | 45   | 56     |
| > 32 J.                                                  | 10 (22,7%)  | 24   | 44     |
|                                                          | 21          | 79   | 100    |

Die Nullhypothese lautet: Die Häufigkeit von Atrophiebefunden im CCT ist unabhängig davon, ob das Erkrankungsalter ober- bzw. unterhalb des durchschnittlichen Erkrankungsalters liegt.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und einem Freiheitsgrad muß die Hypothese abgelehnt werden, wenn  $\chi^2$ -Quadrat  $> 3,84$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit  $\chi^2$ -Quadrat = 0,14. Die Häufigkeit von Atrophiebefunden hängt nicht davon ab, ob das Erkrankungsalter der Patienten oberhalb oder unterhalb des durchschnittlichen Erkrankungsalters liegt.

## 2.3. Absolutes Erkrankungsalter

### 2.3.1. und Herdbefund

Die Anzahl der Fälle mit Herdbefunden in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter ist Tabelle 7 zu entnehmen, deren Daten der statistischen Berechnung zugrundeliegen.

| Tab. 7                        |                   |      |        |
|-------------------------------|-------------------|------|--------|
| Erkrankungs-<br>alter (Jahre) | Herdbefund im CCT |      | gesamt |
|                               | ja                | nein |        |
| 10 - 20                       | 5 (55,5%)         | 4    | 9      |
| 20 - 30                       | 21 (51,2%)        | 20   | 41     |
| 30 - 40                       | 9 (32,1%)         | 19   | 28     |
| 40 - 50                       | 9 (52,9%)         | 8    | 17     |
| 50 - 60                       | 3 (75,0%)         | 1    | 4      |
| gesamt                        | 47                | 52   | 99     |

Die Beziehung zwischen Anzahl der Fälle mit Herdbefunden im CCT und dem Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung der Patienten ist in Abb. 5 dargestellt. Die Altersstufen wurden dabei jeweils zu einem Jahrzehnt zusammengefaßt. Aus der Darstellung läßt sich erkennen, daß der vergleichsweise geringste Anteil an nachweisbaren Herdbefunden beim vorliegenden Patientengut bei einem Erkrankungsalter innerhalb des vierten Lebensjahrzehntes liegt (32,1% der Fälle). Die höchste Anzahl ist bei einer Er-

krankung im sechsten Lebensjahrzehnt zu finden (75,0%), wobei dieser Altersstufe lediglich vier Patienten zuzuordnen sind. Im zweiten, dritten und fünften Lebensjahrzehnt bewegt sich die Zahl der Fälle mit Herdbefund um 50%.

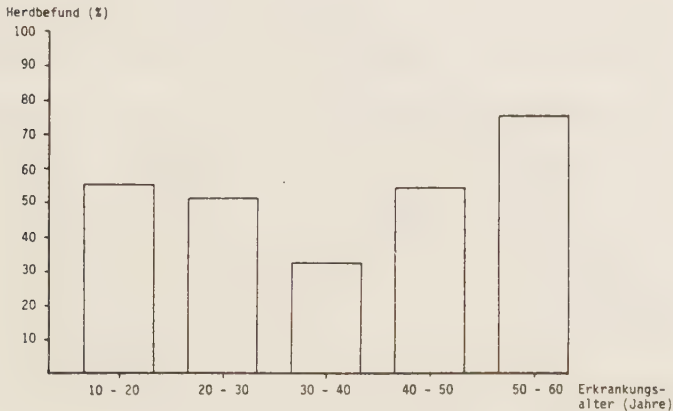


Abb. 5: Herdbefund und Erkrankungsalter

Die Nullhypothese lautet: Die Häufigkeit des computertomographischen Nachweises von Entmarkungsherden ist unabhängig von dem Alter der Patienten zu Beginn der Erkrankung.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und vier Freiheitsgraden muß die Hypothese abgelehnt werden, wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 9,48$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit  $\text{CHI-Quadrat} \approx 4,52$ . Es besteht keine Abhängigkeit

zwischen dem Alter zu Beginn der Erkrankung und der Anzahl der Fälle mit Herdbefund im CCT.

### 2.3.2. und Atrophiebefund

Aus Tabelle 8 läßt sich die Häufigkeit des computertomographischen Nachweises einer Atrophie im Vergleich zum Erkrankungsalter entnehmen. Die Altersstufen sind jeweils wieder in Jahrzehnte eingeteilt. Beim untersuchten Patientengut ließ sich demnach eine Atrophie nach Erkrankungsbeginn im zweiten Lebensjahrzehnt bei 22,2%, im dritten Lebensjahrzehnt bei 19,5%, im vierten Lebensjahrzehnt bei 17,8% und im fünften Lebensjahrzehnt bei 35,3% der Fälle nachweisen. Bei insgesamt 4 Patienten, die vermutlich erst nach dem 50. Lebensjahr erkrankten, konnte keine Atrophie im CCT gefunden werden; sie sind in der Tabelle nicht aufgeführt.

| Tab. 8                        |                 |      |        |
|-------------------------------|-----------------|------|--------|
| Erkrankungs-<br>alter (Jahre) | Atrophie im CCT |      | gesamt |
|                               | ja              | nein |        |
| 10 - 20                       | 2 (22,2%)       | 7    | 9      |
| 20 - 30                       | 8 (19,5%)       | 33   | 41     |
| 30 - 40                       | 5 (17,8%)       | 23   | 28     |
| 40 - 50                       | 6 (35,3%)       | 11   | 17     |
| gesamt                        | 21              | 74   | 95     |

Die graphische Darstellung der Beziehung zwischen Atrophie und Erkrankungsalter ergibt das folgende Histogramm (Abb. 6). Die Amplitudenhöhen lassen keine eindeutige Tendenz erkennen, das Maximum liegt bei Beginn der Erkrankung im fünften Lebensjahrzehnt, das Minimum im sechsten Lebensjahrzehnt.

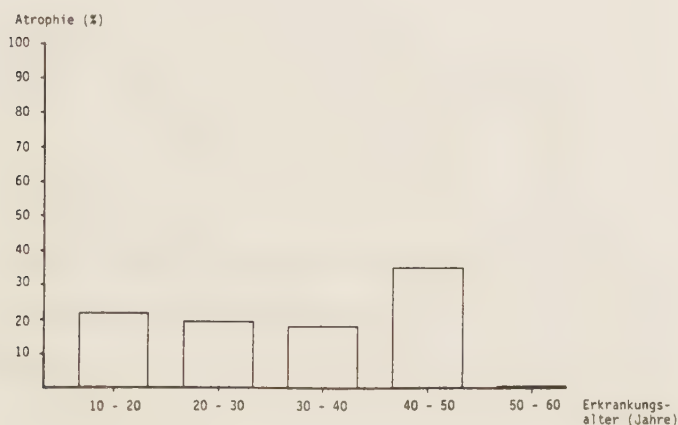


Abb. 6: Atrophiebefund und Erkrankungsalter

Die Nullhypothese lautet: Die Häufigkeit einer computertomographisch nachweisbaren Atrophie ist unabhängig vom Erkrankungsalter.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und drei Freiheitsgrade muß die Hypothese abgelehnt werden, wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 7,81$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit  $\text{CHI-Quadrat} = 2,17$ . Die Häufigkeit von Atrophiebefunden im CCT hängt nicht vom Alter der Patienten

zum Erkrankungszeitpunkt ab.

#### 2.4.      Durchschnittliches Erkrankungsalter, LSQ             und VECF

Zum Vergleich mit den CCT-Befunden soll überprüft werden, ob ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen Erkrankungsalter und pathologischem Liquor-Serum-Quotienten bzw. visuell evozierten Potentialen. Das untersuchte Patientengut wird auch hier in zwei Gruppen unterschieden, entsprechend dem Erkrankungsalter ober- oder unterhalb des durchschnittlichen Erkrankungsalters von 32 Jahren. Es wird festgestellt, wie häufig pathologische VECF (Tabelle 9) oder ein pathologischer LSQ (Tabelle 10) auftritt.

Aus Tabelle 9 läßt sich die Häufigkeit von Fällen mit pathologischen Latenzzeiten beim VECF in Beziehung zum durchschnittlichen Erkrankungsalter ersehen. Vor dem 32. Lebensjahr Erkrankte zeigen dabei in 48,8% der Fälle pathologische Latenzzeiten, danach Erkrankte in 63,9% der Fälle.

| Tab. 9: Durchschnittliches Erkrankungsalter und VECP |            |             |        |
|------------------------------------------------------|------------|-------------|--------|
| Alter                                                | VECP path. | VECP normal | gesamt |
| < 32 J.                                              | 20 (48,8%) | 21          | 41     |
| > 32 J.                                              | 23 (63,9%) | 13          | 36     |
|                                                      | 43         | 34          | 77     |

Die Nullhypothese lautet: Die Häufigkeit von pathologischen VECP ist unabhängig vom Erkrankungsbeginn vor oder nach dem durchschnittlichen Erkrankungsalter.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und einem Freiheitsgrad muß die Hypothese abgelehnt werden, wenn CHI-Quadrat  $> 3,84$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit CHI-Quadrat = 1,77. Das Auftreten pathologischer Latenzzeiten beim VECP zeigt keine signifikante Abhängigkeit von einem Erkrankungsbeginn vor oder nach dem durchschnittlichen Erkrankungsalter.

Aus Tabelle 10 läßt sich die Anzahl pathologischer LSQ in Beziehung zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von 32 Jahren ansehen. Bei einem Erkrankungsbeginn vor dem 32. Lebensjahr ist der LSQ in 70,0% der Fälle, nach dem 32. Lebensjahr in 62,2% der Fälle pathologisch.

| Tab. 10: Durchschnittliches Erkrankungsalter und LSQ |              |              |        |
|------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------|
| Alter                                                | LSQ $> 0,70$ | LSQ $< 0,70$ | gesamt |
| $< 32$ J.                                            | 35 (70,0%)   | 15           | 50     |
| $> 32$ J.                                            | 23 (62,2%)   | 14           | 37     |
|                                                      | 58           | 29           | 87     |

Die Nullhypothese lautet: Die Häufigkeit pathologischer LSQ ist unabhängig vom Erkrankungsbeginn vor oder nach dem durchschnittlichen Erkrankungsalter. Bei einem Signifikanzniveau von 95% und einem Freiheitsgrad muß die Hypothese abgelehnt werden, wenn CHI-Quadrat  $> 3,84$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit CHI-Quadrat = 0,58. Es besteht keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Auftreten eines pathologischen LSQ und dem Erkrankungsbeginn vor oder nach dem durchschnittlichen Erkrankungsalter.

CCT, LSQ und VECF im Vergleich:

Abbildung 7 dient dem zusammenfassenden Vergleich zwischen der Häufigkeit pathologischer Befunde von cranialem Computertomogramm, Liquor-Serum-Quotient und visuell evozierten Potentialen in Abhängigkeit vom durchschnittlichen Erkrankungsalter. Patienten, die jenseits des 32. Lebensjahres Erkrankten, haben etwas häufiger eine Hirnatrophie und pathologische

VECP; dagegen überwiegen bei jünger Erkrankten in geringem Maße pathologische Liquor-Serum-Quotienten und Herdbefunde im CCT.

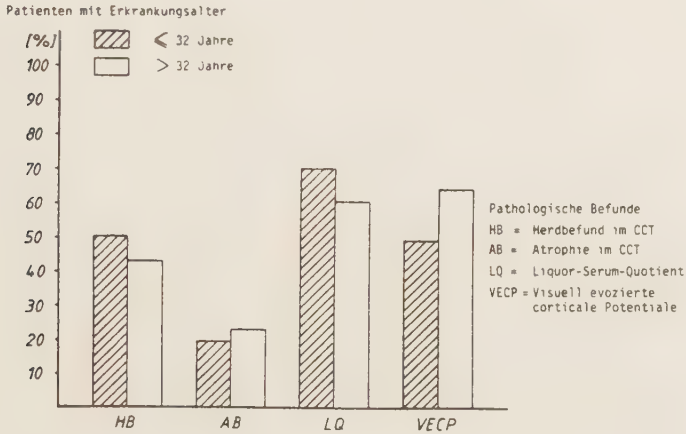


Abb. 7: Durchschnittliches Erkrankungsalter und pathologische Befunde im Vergleich der Untersuchungsmethoden

### 3. Einfluß der Krankheitsdauer

Im folgenden soll geprüft werden, ob Zusammenhänge bestehen zwischen der Dauer der Erkrankung und Häufigkeit und Art der Befunde im CCT. Als Krankheitsdauer gilt bei allen Patienten das jeweilige Zeitintervall zwischen dem erstmaligen Auftreten von verdächtigen Symptomen oder eines Krankheitsschubes (laut Krankengeschichte) und dem Tag der CCT-Untersuchung. In die Erhebung werden auch Krankheits-

verläufe aufgenommen, die kürzer als 1 Jahr sind.

### 3.1. Durchschnittliche Krankheitsdauer

#### 3.1.1. und CCT-Befund

Zur Erstellung der folgenden Tabelle (Tabelle 11) werden drei Gruppen von Patienten unterschieden: solche, die ein normales CCT, ausschließlich Herdbefunde im CCT oder einen Atrophiebefund aufweisen. Für diese drei Gruppen wird jeweils die durchschnittliche Krankheitsdauer, die zugehörige Standardabweichung und Variationsweite (= Krankheitsdauerbreite) berechnet. Es läßt sich ersehen, daß Patienten mit Atrophiebefund im Durchschnitt einen deutlich längeren Krankheitsverlauf (11,4 Jahre) hinter sich haben, als solche mit einem Normal- oder nur Herdbefund (5,0 Jahre bzw. 3,5 Jahre). Die Variationsweite läßt erkennen, daß beim untersuchten Patientengut Atrophiebefunde nicht vor einjähriger Krankheitsdauer, Herdbefunde dagegen schon nach vermutlich nur zweiwöchiger Krankheitsdauer gefunden werden.

Tab. 11: Durchschnittliche Krankheitsdauer und CCT-Befund

| CCT            | ØKrankheitsdauer (J) | Standardabweichung(J) | Variationsweite (J) | n (=99) |
|----------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------|
| normal         | 5,0                  | 7,8                   | 2 Wo- 32 J.         | 43      |
| nur Herdbefund | 3,5                  | 4,8                   | 2 Wo- 21 J.         | 35      |
| Atrophie       | 11,4                 | 6,7                   | 1 J.- 23 J.         | 21      |

Mittels der t-Verteilung für kleine und mittlere Stichproben sollen im folgenden die Mittelwertunterschiede der Krankheitsdauer auf Signifikanz untersucht werden. Das Signifikanzniveau beträgt 95%. Die Nullhypothese muß jeweils abgelehnt werden, wenn der Betrag von  $t > t_{0,05;f}$  ( $f$  = Freiheitsgrade).

Die erste Nullhypothese lautet: Zwischen der durchschnittlichen Krankheitsdauer von Patienten mit Normalbefund und solchen mit Herdbefund besteht kein signifikanter Unterschied.

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit  $t = 0,99$  bei 76 Freiheitsgraden. Zwischen der durchschnittlichen Krankheitsdauer beider Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

Die zweite Nullhypothese lautet: Zwischen der durchschnittlichen Krankheitsdauer von Patienten mit Normalbefund und solchen mit Atrophiebefund besteht kein signifikanter Unterschied.

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt mit  $t =$

3,20 bei 62 Freiheitsgraden. Patienten mit Atrophiebefund weisen eine signifikant längere Krankheitsdauer auf als solche mit Normalbefund.

Die dritte Nullhypothese lautet: Zwischen der durchschnittlichen Krankheitsdauer von Patienten mit Herdbefund und solchen mit Atrophiebefund besteht kein signifikanter Unterschied.

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt mit  $t = 5,14$  bei 54 Freiheitsgraden. Patienten mit Atrophiebefund weisen eine signifikant längere Krankheitsdauer auf, als solche mit Herdbefund.

### 3.1.2. und Herdbefund unter Berücksichtigung des Geschlechtes

In die nachfolgende Tabelle 12 gehen alle Fälle mit ein, die nur Herdbefunde (keine Atrophie) aufweisen, unterschieden in eine weibliche und eine männliche Gruppe. Entsprechend werden durchschnittliche Krankheitsdauer, Standardabweichung und Variationsweite (= Krankheitsdauerbreite) aufgeführt. Es läßt sich ersehen, daß weibliche Patienten, bei denen ein Herdbefund nachweisbar ist, eine durchschnittlich längere Krankheitsdauer (4,2 Jahre) aufweisen als männliche (2,5 Jahre).

Tab. 12: Durchschnittliche Krankheitsdauer und Herdbefund in Abhängigkeit vom Geschlecht

| CCT      | ØKrankheitsdauer (J) | Standardabweichung(J) | Variationsweite (J) | n (=35) |
|----------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------|
| weiblich | 4,2                  | 5,3                   | 2 Wo- 21 J.         | 27      |
| männlich | 2,5                  | 1,9                   | 8 Mo- 5 J.          | 8       |

Es soll der Mittelwertunterschied der Krankheitsdauer mittels t-Verteilung auf Signifikanz untersucht werden.

Die Nullhypothese lautet: Zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit Herdbefunden im CCT besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der durchschnittlichen Krankheitsdauer.

Die Hypothese muß bei einem Signifikanzniveau von 95% und 33 Freiheitsgraden abgelehnt werden, wenn der Betrag von  $t > t_{0,05; 33} = 2,04$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit  $t = 0,88$ . Männliche und weibliche Patienten mit Herdbefund weisen keine signifikant unterschiedliche Krankheitsdauer auf.

### 3.1.3. und Atrophie unter Berücksichtigung des Geschlechtes

In der folgenden Tabelle 13 werden alle Fälle mit Atrophiebefund aufgeführt, unterschieden in eine weibliche und eine männliche Gruppe. Entsprechend

werden die durchschnittliche Krankheitsdauer, Standardabweichung und Variationsweite (= Krankheitsdauerbreite) angegeben. Es ist ersichtlich, daß die durchschnittliche Krankheitsdauer bei weiblichen Patienten (10,8 Jahre) mit Atrophie etwas geringer ist als bei männlichen Patienten (12,3 Jahre).

| Tab. 13: Durchschnittliche Krankheitsdauer und Atrophie in Abhängigkeit vom Geschlecht |                      |                       |                     |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------|
| CCT                                                                                    | ØKrankheitsdauer (J) | Standardabweichung(J) | Variationsweite (J) | n (=21) |
| weiblich                                                                               | 10,8                 | 7,8                   | 1 J.- 23 J.         | 13      |
| männlich                                                                               | 12,3                 | 5,6                   | 3 J.- 19J.          | 8       |

Es soll der Mittelwertunterschied der Krankheitsdauer auf Signifikanz untersucht werden.

Die Nullhypothese lautet: Die Krankheitsdauer von weiblichen und männlichen Patienten mit Atrophiebefund unterscheidet sich nicht signifikant.

Die Hypothese wird bei einem Signifikanzniveau von 95% und 19 Freiheitsgraden abgelehnt, wenn  $t(0,05; 19) > 2,09$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit  $t = 0,69$ . Die Krankheitsdauer von weiblichen und männlichen Patienten mit Atrophiebefund unterscheidet sich nicht signifikant.

sen von CCT und VECP (in 77,8% der Fälle). Eine Übereinstimmung der Ergebnisse des CCT mit dem LSQ und der Zellzahl, ebenso des VECP mit dem LSQ läßt sich jeweils in etwa gut der Hälfte der Fälle finden.

| Tab. 31: Übereinstimmung |                                 |                               |                            |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
|                          | Atrophie + CCT<br>n=100 (=100%) | LSQ + CCT<br>n=87 (=100%)     | VECP + CCT<br>n=63 (=100%) |
| patholog.                | 12                              | 29                            | 27                         |
| unauffällig              | 44                              | 18                            | 22                         |
|                          | 56 (56,0%)                      | 47 (54,0%)                    | 49 (77,8%)                 |
|                          | Zellzahl + CCT<br>n=89 (=100%)  | Zellzahl + LSQ<br>n=88 (100%) | VECP + LSQ<br>n=66 (100%)  |
| patholog.                | 22                              | 34                            | 25                         |
| unauffällig              | 26                              | 21                            | 8                          |
|                          | 48 (53,9%)                      | 55 (62,5%)                    | 33 (50,0%)                 |

## C      Diskussion

Das Krankheitsbild der Encephalomyelitis disseminata ist in der Geschichte der Medizin bereits seit Anfang des 19. Jahrhunderts bekannt. Es wurden dann von einer Vielzahl von Autoren in relativ kurzer Zeit Pathologie, Symptomatik und Möglichkeiten der klinischen Diagnosestellung beschrieben. Jedoch erst mit der Aufnahme der Computertomographie Anfang der 70er Jahre in die Diagnostik der Neuroradiologie erhielt man, neben der Hirnszintigraphie, eine Methode zur direkten Darstellung des pathologischen Substrates der Encephalomyelitis disseminata, nämlich der Entmarkungsherde. Mit zunehmender technischer Verbesserung, hier vor allem höhere räumliche- und Kontrastauflösung der Geräte, wurde die Hirnszintigraphie mehr und mehr bei der Diagnostik der Encephalomyelitis disseminata von der Computertomographie abgelöst, da diese besser kleine und tiefergelegene Herde erfassen kann.

Ein inzwischen eingeführtes, neues bildgebendes Verfahren steht heute mit dem Nuclear Resonance Imaging (NMR) zur Verfügung, mittels dessen sehr gut akute und chronische MS- Herde dargestellt werden können (18a, 22a, 26a).

Etwa seit Mitte der 70er Jahre gibt es in der Literatur zunächst Fallbeschreibungen, dann auch Unter-

### 3.2. Absolute Krankheitsdauer

#### 3.2.1. und Herdbefund

In nachstehender Tabelle (Tab. 14) wird die Anzahl der Fälle mit Herdbefund im CCT im Vergleich zur Dauer der Erkrankung aufgeführt. Die Einteilung der Zeitintervalle vom Beginn der Erkrankung bis zur Durchführung der Untersuchung ist dabei willkürlich so gewählt, daß die jeweiligen Gesamtzahlen nicht zu klein werden. Es läßt sich erkennen, daß in allen gewählten Zeitintervallen Herdbefunde nachweisbar waren, bei einer Krankheitsdauer zwischen 4 Wochen und 1/2 Jahr mit 36,4% der Fälle am seltensten, zwischen 2 Jahren und 4 Jahren mit 53,8% am häufigsten.

| Tab. 14          |            |      |        |
|------------------|------------|------|--------|
| Krankheitsdauer  | Herdbefund |      | gesamt |
|                  | ja         | nein |        |
| bis 4 Wo.        | 6 (40,0%)  | 9    | 15     |
| 1/2 J.           | 4 (36,4%)  | 7    | 11     |
| 2 J.             | 8 (50,0%)  | 8    | 16     |
| 4 J.             | 7 (53,8%)  | 6    | 13     |
| 10 J.            | 11 (47,8%) | 12   | 23     |
| länger als 10 J. | 9 (47,4%)  | 10   | 19     |
|                  | 45         | 52   | 97     |

Aus den Tabellenwerten läßt sich folgende Abbildung erstellen (Abb. 8). Hier zeigt sich mit Überschreiten der Krankheitsdauer von 1/2 Jahr allenfalls eine geringfügige Zunahme der Herdbefunde im CCT. Eine eindeutige Tendenz läßt sich nicht erkennen.

Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Nachweis von Herdbefunden im CCT.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 5 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn CHI-Quadrat  $> 11,07$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit CHI-Quadrat = 1,09. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und Häufigkeit eines Nachweises von Herdbefunden im CCT.

Patienten mit Herdbefund  
im CCT

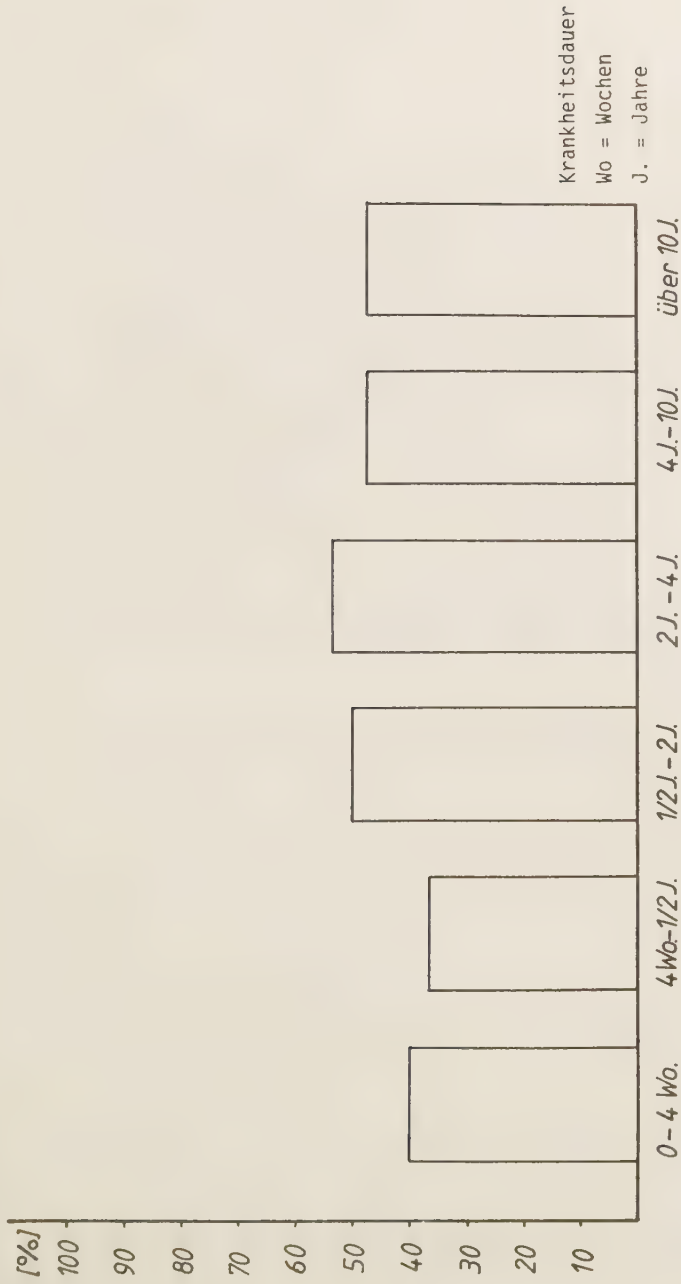


Abb. 8: Krankheitsdauer und Herdbefund

## 3.2.2. und Atrophiebefund

Aus nachstehender Tabelle (Tab. 15) läßt sich die Häufigkeit eines Atrophiebefundes im CCT im Vergleich zur Dauer der Erkrankung ansehen. Die Einteilung der Zeitintervalle erfolgte willkürlich, um zu kleine Gesamtzahlen zu vermeiden. Es zeigt sich, daß die Anzahl der Fälle, bei denen im CCT keine Atrophie nachweisbar ist, mit kürzerer Krankheitsdauer stark zunehmen, während die Anzahl der Fälle mit Atrophie in etwa gleich bleibt. So läßt sich bei einer Dauer der Erkrankung bis zu 4 Jahren nur in 9,1%, dagegen zwischen 16 und 24 Jahren in 57,1% der Fälle eine Atrophie nachweisen.

| Tab. 15                    |           |      |        |
|----------------------------|-----------|------|--------|
| Krankheitsdauer<br>(Jahre) | Atrophie  |      | gesamt |
|                            | ja        | nein |        |
| 0 - 4                      | 5 (9,1%)  | 50   | 55     |
| 4 - 8                      | 2 (16,7%) | 12   | 14     |
| 8 - 12                     | 4 (44,4%) | 5    | 9      |
| 12 - 16                    | 4 (50,0%) | 4    | 8      |
| 16 - 24                    | 4 (57,1%) | 3    | 7      |
|                            | 19        | 74   | 93     |

Aus den Tabellenwerten läßt sich die Abbildung 9 erstellen. Aus ihr läßt sich folgende Tendenz erkennen: mit steigender Krankheitsdauer nimmt die

Anzahl der Fälle mit Hirnatrophie zu.

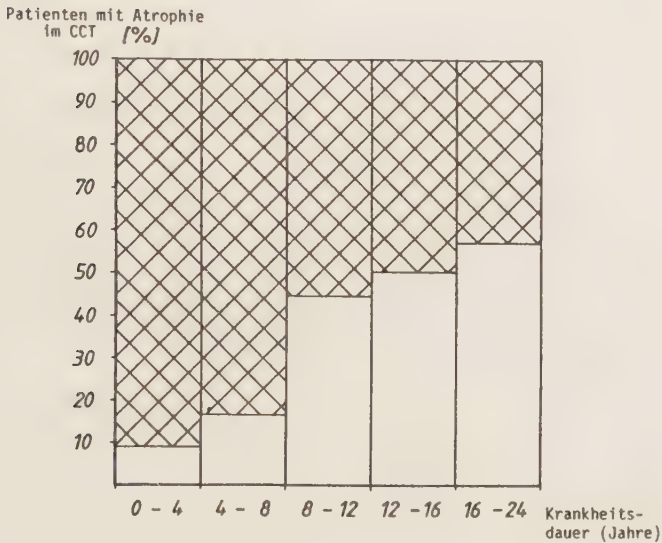


Abb. 9: Krankheitsdauer und Atrophie

Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Atrophienachweis im CCT.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 4 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 9,48$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt mit  $\text{CHI-Quadrat} = 17,97$  ( $p = 0,001$ ). Die Häufigkeit von Atrophiebefunden im CCT ist abhängig von der Dauer der Erkrankung.

#### 4. Anzahl der Krankheitsschübe

##### 4.1. und Herdbefunde

Aus Tabelle 16 läßt sich die Häufigkeit der Fälle mit Herdbefunden in Abhängigkeit von der Anzahl der Krankheitsschübe erkennen: Bei einem Krankheits-schub wiesen 36,8%, bei zwei Schüben 42,3%, bei drei Schüben 47,4% und bei vier oder mehr Schüben 50,0% der Patienten Herdbefunde auf.

| Tab. 16    |            |      |        |
|------------|------------|------|--------|
| Schubzahl  | Herdbefund |      | gesamt |
|            | ja         | nein |        |
| 1          | 7 (36,8%)  | 12   | 19     |
| 2          | 11 (42,3%) | 15   | 26     |
| 3          | 9 (47,4%)  | 10   | 19     |
| 4 und mehr | 8 (50,0%)  | 8    | 16     |
|            | 35         | 45   | 80     |

Das, aus oben aufgeführten Tabellenwerten erstellte Histogramm (Abb. 10) zeigt folgende Tendenz: Geringe Zunahme der Fälle mit Herdbefund mit steigen-der Anzahl der Krankheitsschübe.

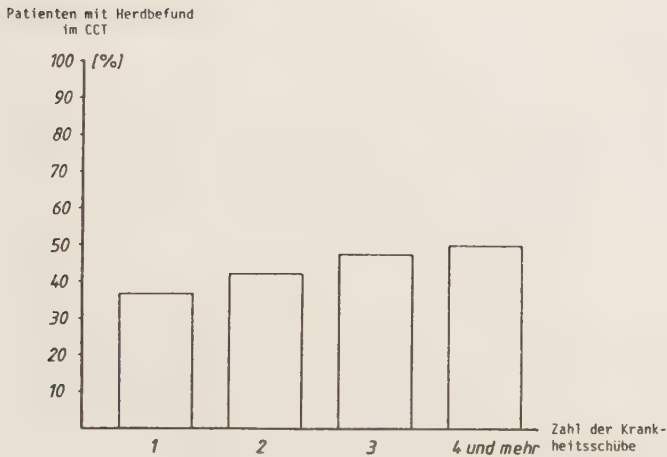


Abb. 10: Anzahl der Krankheitsschübe und Herdbefund

Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein Zusammenhang zwischen Anzahl der Krankheitsschübe und der Nachweishäufigkeit von Herdbefunden im CCT.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 3 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn CHI-Quadrat  $> 7,81$ .

Ergebnis die Nullhypothese wird angenommen mit CHI-Quadrat = 0,74. Statistisch besteht kein Zusammenhang zwischen Anzahl der Krankheitsschübe und dem Nachweis von Entmarkungsherden durch das CCT.

#### 4.2. und Atrophiebefund

In Tabelle 17 ist jeweils die Anzahl der Patienten mit Atrophie im Vergleich zur Anzahl der Krank-

heitsschübe aufgeführt. Es läßt sich ersehen, daß nach einem einzigen Krankheitsschub in keinem Fall eine Atrophie mittels CCT nachweisbar war. Mit steigender Schubzahl lassen sich jedoch in maximal 42,9% bei 5 oder mehr Krankheitsschüben eine Atrophie nachweisen.

| Tab. 17    |           |      |        |
|------------|-----------|------|--------|
| Schubzahl  | Atrophie  |      | gesamt |
|            | ja        | nein |        |
| 1          | 0 (0%)    | 19   | 19     |
| 2          | 3 (11,5%) | 23   | 26     |
| 3          | 6 (31,6%) | 13   | 19     |
| 4          | 4 (40,0%) | 6    | 10     |
| mehr als 4 | 3 (42,9%) | 4    | 7      |
|            | 16        | 65   | 81     |

Aus oben aufgeführten Tabellenwerten läßt sich folgendes Histogramm erstellen (Abb. 11). Es ergibt sich eine deutliche Tendenz: Die steigende Anzahl von Atrophiebefunden bei Zunahme der Krankheitschübe.

Patienten mit Atrophie  
im CCT

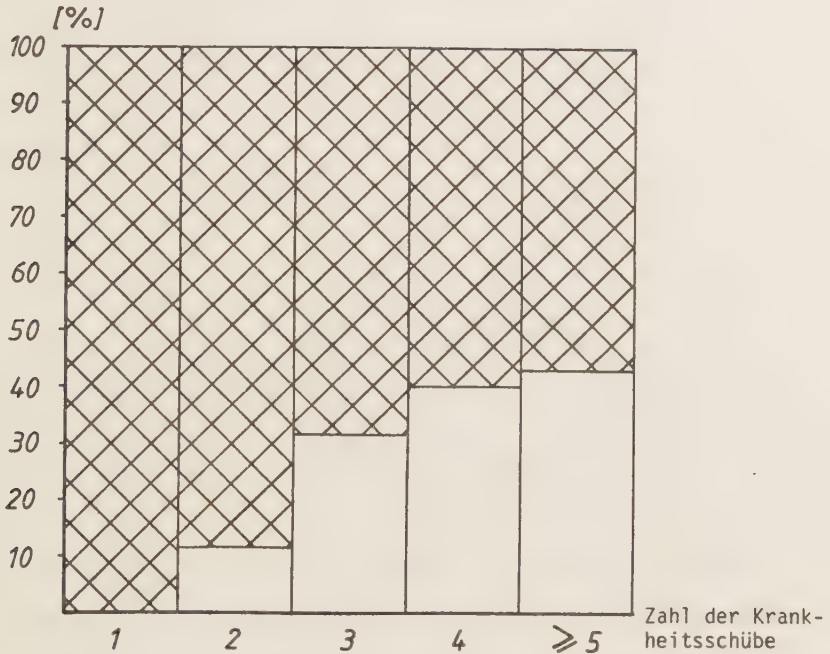


Abb. 11: Anzahl der Krankheitsschübe und Atrophie

Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Krankheitsschübe und der Häufigkeit von Atrophiebefunden.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 4 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden wenn CHI-Quadrat  $> 9,48$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt mit CHI-Quadrat = 12,40. Die Häufigkeit von computertomographisch nachgewiesener Hirnatrophie ist abhängig

von der Anzahl der Krankheitsschübe.

5.           Einfluß des Zeitintervalls zum letzten  
              Krankheitsschub

5.1.        und Herdbefund

In folgender Tabelle (18) sind die Häufigkeiten der Fälle mit hyperdensem Herdbefund im entsprechenden Zeitintervall zwischen abgelaufenem letzten Krankheitsschub und dem Zeitpunkt der Untersuchung aufgeführt. Die Zeitintervalle wurden willkürlich gewählt, um vergleichbare Fallzahlen zu erhalten. Es läßt sich erkennen, daß bis zu 8 Wochen nach dem angenommenen letzten Krankheitsschub hyperdense Herdbefunde in etwa der gleichen Anzahl der Fälle gefunden werden, während zwischen 8 und 12 Wochen danach die Häufigkeit von 23,0% auf 10,0% sinkt. Nach Ablauf von 3 Monaten sind bei der vorliegenden Untersuchung schließlich keine hyperdensen Herde im CCT mehr nachweisbar.

| Tab. 18: Hyperdense Herdbefunde in Abhängigkeit vom Zeitintervall zum letzten Krankheitsschub |                        |      |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------|--------|
| Zeit (Wo.)                                                                                    | hyperdenser Herdbefund |      | gesamt |
|                                                                                               | ja                     | nein |        |
| bis 2                                                                                         | 4 (21,0%)              | 15   | 19     |
| 4                                                                                             | 4 (17,3%)              | 19   | 23     |
| 8                                                                                             | 3 (23,0%)              | 10   | 13     |
| 12                                                                                            | 1 (10,0%)              | 9    | 10     |
| 24                                                                                            | 0 (0%)                 | 10   | 10     |
| länger als 24                                                                                 | 0 (0%)                 | 9    | 9      |
|                                                                                               | 12                     | 71   | 84     |

Zum Vergleich wurde die Tabelle 19 erstellt. In ihr sind zu den jeweils gleichen Zeitintervallen wie oben die Häufigkeiten der Fälle mit hypodensem Herdbefund im CCT aufgeführt. Wie zu erwarten, lassen sich in allen Zeitintervallen hypodense Herdbefunde in 40,0 - 60,0% der Fälle nachweisen. Eine zeitliche Begrenzung zum letzten Krankheitsschub, über die hinaus keine Herdbefunde mehr gefunden werden können, ist, im Gegensatz zu den hyperdensen Befunden, nicht feststellbar.

| Tab. 19: Hypodense Herdbefunde in Abhängigkeit vom Zeitintervall zum letzten Krankheitsschub |                       |      |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------|--------|
| Zeit (Wo.)                                                                                   | hypodenser Herdbefund |      | gesamt |
|                                                                                              | ja                    | nein |        |
| bis 2                                                                                        | 8 (42,1%)             | 11   | 19     |
| 4                                                                                            | 12 (52,1%)            | 11   | 23     |
| 8                                                                                            | 6 (46,2%)             | 7    | 13     |
| 12                                                                                           | 6 (60,0%)             | 10   | 10     |
| 24                                                                                           | 4 (40,0%)             | 6    | 10     |
| länger als 24                                                                                | 4 (44,4%)             | 5    | 9      |
|                                                                                              | 40                    | 43   | 84     |

Aus Tabelle 18 und 19 läßt sich folgende Kurve gewinnen (Abb. 12). Hierbei gibt die obere, gestrichelte Kurve die Anzahl der Fälle mit hypodensen Herdbefunden, die untere Kurve die Anzahl der Fälle mit hyperdensen Herdbefunden im Vergleich zum Zeitintervall wieder. Es ist ersichtlich, daß bis zu 8 Wochen nach dem aufgetretenen, letzten Krankheitschub in einer vergleichbaren Anzahl der Fälle hyperdense Befunde nachweisbar sind, diese aber zwischen der 8. und 12. Woche deutlich abnimmt; nach 3 Monaten sind schließlich keine hyperdensen Herdbefunde mehr nachweisbar. Im Vergleich hierzu sinkt die Anzahl hypodenser Herdbefunde (= durchgezogene Linie) bei keinem Zeitintervall unter die 40% Marke und zeigt auch keine eindeutige Tendenz zur Abnahme oder Zunahme; es läßt sich lediglich

ein Maximum zwischen 12 und 24 Wochen erkennen.

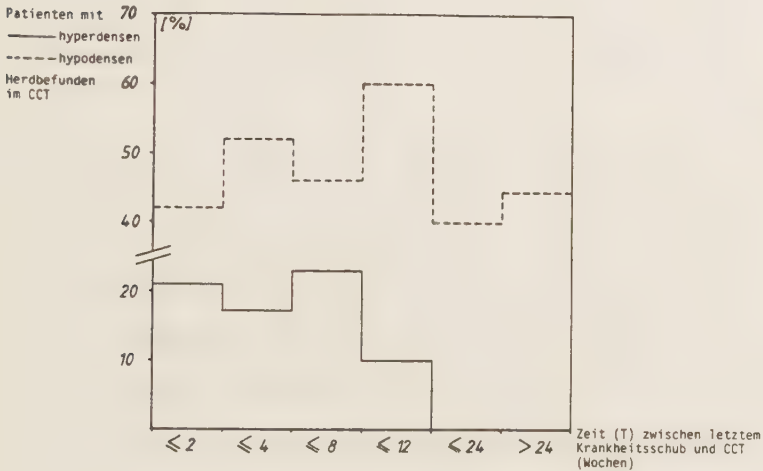


Abb. 12: Einfluß des Zeitintervalls vom letzten Krankheitsschub bis zum CCT-Zeitpunkt auf die Häufigkeit von hyper- bzw. hypodensen Herdbefunden

Die Nullhypothese lautet: Es besteht keine Abhängigkeit zwischen der Häufigkeit hyperdenser Herdbefunde und dem zeitlichen Abstand der Untersuchung zum letzten Krankheitsschub.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 5 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 11,07$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen, da  $\text{CHI-Quadrat} = 5,02$ . Statistisch läßt sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Fälle mit hyperdensem Herdbefund und dem Zeitintervall vom letzten

Krankheitsschub bis zum Untersuchungszeitpunkt nachweisen.

## 5.2. und Liquor-Serum-Quotient

In der nachfolgenden Tabelle 20 wird, analog den vorhergehenden Tabellen in Abschnitt 5.1., die Anzahl der pathologischen Liquor-Serum-Quotienten, die im jeweils angegebenen Zeitraum nach dem letzten Krankheitsschub gefunden wurden, aufgeführt. Es läßt sich erkennen, daß die relativ geringste Anzahl von pathologischen LSQ nach einem Zeitraum von 4 bis 8 Wochen (41,7%) bzw. von mehr als 24 Wochen (50,0%) angetroffen wurden. Am häufigsten wurden ein pathologischer LSQ 12 bis 24 Wochen nach dem letzten Krankheitsschub gefunden (in 100% der Fälle). Eine eindeutige Tendenz läßt sich nicht erkennen.

| Tab. 20: LSQ in Abhängigkeit vom Zeitintervall zum letzten Krankheitsschub |            |        |           |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|--------|-----------|
| Zeit (Wo.)                                                                 | LSQ path.  | normal | gesamt    |
| bis 2                                                                      | 14 (70,0%) | 6      | 20 (100%) |
| 4                                                                          | 13 (76,5%) | 4      | 17 (100%) |
| 8                                                                          | 5 (41,7%)  | 7      | 12 (100%) |
| 12                                                                         | 6 (75,0%)  | 2      | 8 (100%)  |
| 24                                                                         | 9 (100%)   | 0      | 9 (100%)  |
| länger als 24                                                              | 5 (50,0%)  | 5      | 10 (100%) |
|                                                                            | 52         | 24     | 76        |

Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von pathologischen Liquor-Serum-Quotienten und dem Zeitintervall vom letzten Krankheitsschub bis zur Untersuchung.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 5 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn CHI-Quadrat 11.07.

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen mit CHI-Quadrat = 10,39. Es besteht kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von pathologischen Liquor-Serum-Quotienten und der Länge des Zeitintervalles vom letzten Krankheitsschub bis zur Untersuchung.

## 6. Klinische Diagnose

### 6.1. und CCT-Befund

Im folgenden soll untersucht werden, ob zwischen der Klassifikation der Encephalomyelitis disseminata nach klinischen Gesichtspunkten (sichere, wahrscheinliche oder mögliche Erkrankung) und dem Nachweis pathologischer CCT-Befunde ein Zusammenhang besteht. Hierzu wurde anhand von Vorgeschichte und dem jeweiligen aktuellen neurologischen Untersuchungsstatus eines jeden Patienten nachträglich die Klassifikation vorgenommen. Zur Einteilung dienten die Kriterien von Mc DONALD u. HALLIDAY (siehe

A.1.3.2).

Entsprechend fanden bei der Klassifikation Liquoruntersuchungen, visuell evozierte Potentiale und EEG keine Berücksichtigung.

Auf diese Weise wurde eine Tabelle erstellt (Tabelle 21), aus der hervorgeht, in wieviel Fällen mit sicherer, wahrscheinlicher oder möglicher Diagnose ein pathologischer computertomographischer Befund, d.h. Herdbefund und/oder Atrophie, gefunden werden konnte. Ein pathologischer CCT-Befund fand sich bei möglicher Diagnose in 20,8%, wahrscheinlicher Diagnose in 54,3% und sicherer Diagnose in 78,0% der Fälle.

| Tab. 21: Klinische Diagnose und pathologischer CCT-Befund (Atrophie oder/und Herd) |                  |               |        |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|--------|
| Klin. Diagnose<br>Multiple Sklerose                                                | CCT<br>patholog. | CCT<br>normal | gesamt |
| sicher                                                                             | 32 (78,0%)       | 9             | 41     |
| wahrscheinlich                                                                     | 19 (54,3%)       | 16            | 35     |
| möglich                                                                            | 5 (20,8%)        | 19            | 24     |
| gesamt                                                                             | 56               | 44            | 100    |

Zum Vergleich wird in analoger Weise Tabelle 22 erstellt, wobei hier als pathologischer CCT-Befund lediglich Entmarkungsherde berücksichtigt wurden.

Auch hier weisen die Ergebnisse, wie oben, auf eine Zunahme der auffälligen computertomographischen Befunde mit steigender Sicherheit der Diagnosen nach den angegebenen Kriterien.

Tab. 22: Klinische Diagnose und Herdbefund im CCT

| Klin. Diagnose<br>Multiple Sklerose | Herd<br>ja | Herd<br>nein | gesamt     |
|-------------------------------------|------------|--------------|------------|
| sicher                              | 27 (65,9%) | 14           | 41 (41%)   |
| wahrscheinlich                      | 16 (45,7%) | 19           | 35 (35%)   |
| möglich                             | 4 (16,7%)  | 20           | 24 (24%)   |
| gesamt                              | 47         | 53           | 100 (100%) |

In Abbildung 13 sind die Ergebnisse beider Tabellen (Tab. 21 und 22) zusammengefaßt. Es läßt sich dabei deutlich folgende Tendenz erkennen: Je wahrscheinlicher die Diagnose Encephalomyelitis disseminata nach obengenannten anamnestisch-klinischen Kriterien gestellt werden konnte, desto häufiger war ein auffälliger computertomographischer Befund nachweisbar. Eine Unterscheidung in Fälle mit Herdbefund bzw. Herd- und/oder Atrophiebefund läßt keine tendentiellen Unterschiede erkennen.

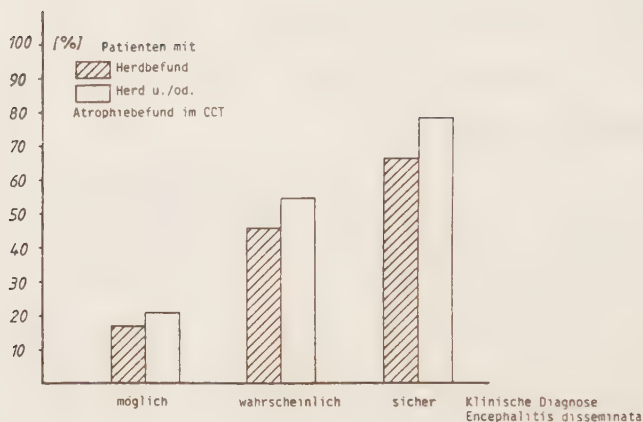


Abb. 13: Klinische Diagnose und CCT

Zu Tabelle 21 lautet die Nullhypothese: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Klassifikation der Erkrankung (nach obengenannten Kriterien) und der Häufigkeit eines typischen computertomographischen Befundes (Herd- und/oder Atrophiebefund).

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 2 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 5,99$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt, da  $\text{CHI-Quadrat} = 20,17$  ( $p = 0,00004$ ). Die Häufigkeit von pathologischen CCT-Befunden ist abhängig von der Klassifikation der Diagnose nach genannten anamnestisch-klinischen Kriterien.

Verwendet man Tabelle 22 ebenfalls als Kontingenz-

tafel und stellt die analoge Nullhypothese auf, wobei hier als pathologische CCT-Befunde nur Herdbefunde berücksichtigt wurden, ergibt sich folgendes Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt, da  $\text{CHI-Quadrat} = 14,74$  ( $p = 0,0006$ ). Auch hier läßt sich ein Zusammenhang statistisch belegen.

## 6.2      und Liquor-Serum-Quotient

Es stellt sich die Frage, ob ein ähnlicher Zusammenhang besteht zwischen der klinischen Diagnose und dem Ergebnis des Liquor-Serum-Quotienten. Zur Berechnung wurde nachfolgende Tabelle 23 erstellt, aus der sich keine eindeutige Tendenz erkennen läßt.

| Tab. 23: Klinische Diagnose und LSQ |              |        |        |
|-------------------------------------|--------------|--------|--------|
| Klin. Diagnose<br>Multiple Sklerose | LSQ<br>path. | normal | gesamt |
| sicher                              | 23 (67,4%)   | 11     | 34     |
| wahrscheinlich                      | 24 (75,0%)   | 8      | 32     |
| möglich                             | 11 (52,4%)   | 10     | 21     |
| gesamt                              | 58           | 39     | 87     |

Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der klinischen Klassifikation und dem Ergebnis des Liquor-Serum-Quotienten.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 2 Frei-

heitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 5,99$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen, da  $\text{CHI-Quadrat} = 2,94$ . Es besteht kein Zusammenhang zwischen der klinischen Klassifikation der Diagnose und dem Ergebnis des Liquor-Serum-Quotienten.

## 7. Vergleich zwischen Untersuchungsmethoden: craniales Computertomogramm, Liquorunter- suchungen und visuell evozierte Potentiale

In den folgenden Abschnitten soll untersucht werden, wie häufig das craniale Computertomogramm (CCT) und weitere Untersuchungen wie Liquor-Serum-Quotient (LSQ), Liquorzellzahl oder visuell evozierte Potentiale (VECP) qualitativ vergleichbare (pathologische oder normale) Ergebnisse bringen. Von Interesse ist vor allem, ob, unter dem Gesichtspunkt der Diagnostik, statistisch auffällige Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsmethoden bestehen. Als pathologische Befunde im CCT wurden dabei nur nachweisbare Herdbefunde berücksichtigt.

### 7.1. Häufigkeit pathologischer Befunde

In Tabelle 24 sind die Häufigkeiten pathologischer

und normaler Befunde von CCT, LSQ, VECF und Liquorzellzahl gegenübergestellt. Bei den insgesamt 100 Patienten wurde von allen ein CCT angefertigt, bei 87 der LSQ, bei 63 die VECF und bei 89 die Liquorzellzahl bestimmt. Es läßt sich erkennen, daß bei gesicherter oder verdächtiger Encephalomyelitis disseminata an erster Stelle in etwa gleicher Häufigkeit pathologische VECF (68,3%) und ein pathologischer LSQ (66,6%) gefunden wurden, gefolgt von pathologischer Liquorzellzahl (48,3%) und Fällen mit typischem Herdbefund im CCT (47,0%). Bezieht man bei der computertomographischen Untersuchung die Befunde mit Hirnatrophie mit ein, erhöht sich die Anzahl der pathologischen CCT-Befunde auf 56,0% (Siehe Tab. 1).

| Tab. 24: Untersuchungsmethode und Häufigkeit pathologischer Befunde |              |        |        |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|
|                                                                     | pathologisch | normal | gesamt |
| CCT- Herde                                                          | 47 (47,0)%   | 53     | 100    |
| CCT- Atrophie                                                       | 21 (21,0%)   | 79     | 100    |
| LSQ                                                                 | 58 (66,6%)   | 29     | 87     |
| VECF                                                                | 43 (68,3%)   | 20     | 63     |
| Zellzahl                                                            | 43 (48,3%)   | 46     | 89     |

Entsprechend den obengenannten Zahlen spiegelt die folgende Abbildung (Abb. 14) die Aussagekraft der einzelnen Untersuchungen beim vorliegenden Patien-

tengut wieder. Die meisten auffälligen Befunde erbrachten Untersuchungen von VECF und LSQ, gefolgt vom CCT und der unspezifischen Liquorzellzahlbestimmung.

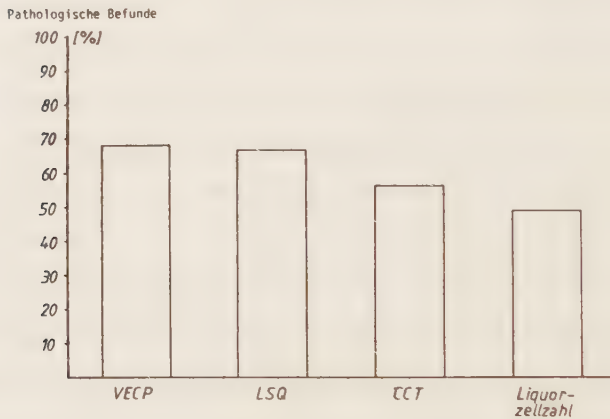


Abb. 14: Pathologische Befunde und Untersuchungsmethoden im Vergleich

## 7.2. Vergleich einzelner Untersuchungsmethoden

### 7.2.1. CCT und LSQ

In folgender Tabelle 25 sind pathologische und normale Befunde der computertomographischen Untersuchung (Herdbefunde) und der Liquor-Serum-Quotienten gegenübergestellt. Es läßt sich erkennen, daß der LSQ, auch im Vergleich zur Gesamtzahl, deutlich seltener normal ausfällt als der CCT-Befund.

| Tab. 25: |       |        |        |
|----------|-------|--------|--------|
|          | path. | normal | gesamt |
| CCT      | 47    | 53     | 100    |
| LSQ      | 58    | 29     | 87     |
| gesamt   | 105   | 82     | 187    |

Die Nullhypothese lautet: Die Anzahl der pathologischen (normalen) Ergebnisse ist unabhängig von der Art der Untersuchungsmethode LSQ oder CCT.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 3 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden wenn CHI-Quadrat  $> 5,99$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt, da CHI-Quadrat = 7,31. Es besteht ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen CCT und LSQ bezüglich der Anzahl der pathologischen (normalen) Befunde.

#### 7.2.2. CCT und VECP

Folgende Tabelle 26 gibt die Anzahl von pathologischen (normalen) Befunden von CCT und VECP beim vorliegenden Patientengut wieder. Auffällig ist eine deutlich geringere Anzahl von Normalbefunden bei den VECP.

| Tab. 26: |       |        |        |
|----------|-------|--------|--------|
|          | path. | normal | gesamt |
| CCT      | 47    | 53     | 100    |
| VECP     | 43    | 20     | 63     |
| gesamt   | 90    | 73     | 163    |

Die Nullhypothese lautet: Die Anzahl von pathologischen (normalen) Befunden ist unabhängig von der angewandten Untersuchungsmethode CCT oder VECP.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 2 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn CHI-Quadrat  $> 5,99$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt, da CHI-Quadrat = 7,06. Es besteht ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen CCT und VECP bezüglich der Anzahl der pathologischen (normalen) Befunde.

### 7.2.3. CCT und Liquorzellzahl

In Tabelle 27 sind die Häufigkeiten der normalen und pathologischen Befunde von CCT und Liquorzellzahlbestimmung aufgeführt. Sowohl im pathologischen als auch im normalen Bereich sind hier etwa gleich große Zahlen anzutreffen.

| Tab. 27:            |       |        |        |
|---------------------|-------|--------|--------|
|                     | path. | normal | gesamt |
| CCT                 | 47    | 53     | 100    |
| Liquor-<br>Zellzahl | 43    | 46     | 89     |
| gesamt              | 90    | 89     | 189    |

Die Nullhypothese lautet: Die Anzahl von pathologischen (normalen) Befunden ist unabhängig von der angewandten Methode (CCT oder Liquorzellzahlbestimmung).

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 2 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn CHI-Quadrat  $> 5,99$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen, da CHI-Quadrat = 0,03. Zwischen CCT und Liquorzellzahlbestimmung besteht kein statistisch auffälliger Unterschied bezüglich der Anzahl der pathologischen (normalen) Befunde.

#### 7.2.4. LSQ und Liquorzellzahl

In Tabelle 28 ist die Anzahl von pathologischen (normalen) Befunden von LSQ und Liquorzellzahlbestimmung angegeben. Es fällt auf, daß die Liquorzellzahl häufiger im Normalbereich liegt als der LSQ.

| Tab. 28: |       |        |        |
|----------|-------|--------|--------|
|          | path. | normal | gesamt |
| Zellzahl | 43    | 46     | 89     |
| LSQ      | 58    | 29     | 87     |
| gesamt   | 101   | 75     | 176    |

Die Nullhypothese lautet: Die Anzahl der pathologischen (normalen) Befunde ist unabhängig von der angewandten Methode Liquorzellzahlbestimmung oder LSQ.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 2 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 5,99$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt, da  $\text{CHI-Quadrat} = 6,059$ . Es besteht ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen Liquorzellzahl- und LSQ-Bestimmung bezüglich der Anzahl pathologischer (normaler) Ergebnisse.

#### 7.2.5. LSQ und VECP

In gleicher Weise wie oben sind in Tabelle 29 pathologische und normale Befunde von LSQ und VECP gegenübergestellt. Ein zahlenmäßig wesentlicher Unterschied ist nicht ersichtlich.

| Tab. 29: |       |        |        |
|----------|-------|--------|--------|
|          | path. | normal | gesamt |
| LSQ      | 58    | 29     | 87     |
| VECP     | 43    | 20     | 63     |
| gesamt   | 101   | 49     | 150    |

Die Nullhypothese lautet: Die Anzahl der pathologischen (normalen) Befunde ist unabhängig von der angewandten Untersuchung LSQ bzw. VECP.

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 2 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn CHI-Quadrat  $> 5,99$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird angenommen, da CHI-Quadrat = 0,04. Es besteht kein Unterschied zwischen LSQ-Bestimmung und VECP bezüglich der Anzahl pathologischer (normaler) Befunde.

#### 7.2.6. LSQ und Art des Herdbefundes

Aus Tabelle 30 läßt sich die Anzahl der pathologischen (normalen) LSQ bei hyperdensen (Dichteanhebung) und hypodensen (Dichteminderung) Herdbefunden im CCT entnehmen. Es läßt sich eine vergleichsweise größere Anzahl pathologischer LSQ bei gleichzeitig hypodensen Herdbefunden erkennen.

| Tab. 30:   |       |        |        |
|------------|-------|--------|--------|
| Herdbefund | LSQ   |        |        |
|            | path. | normal | gesamt |
| hyperdens  | 4     | 6      | 10     |
| hypodens   | 22    | 5      | 27     |
| gesamt     | 26    | 11     | 37     |

Die Nullhypothese lautet: Das Ergebnis der LSQ-Bestimmung ist unabhängig von der Art des Herdbefundes im CCT (Dichteanhebung/Dichteminderung).

Bei einem Signifikanzniveau von 95% und 2 Freiheitsgraden muß die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn  $\text{CHI-Quadrat} > 5,99$ .

Ergebnis: Die Nullhypothese wird abgelehnt, da  $\text{CHI-Quadrat} = 6,01$ . Es besteht eine statistisch auffällige Abhängigkeit zwischen dem Ergebnis der LSQ-Bestimmung (pathologisch/normal) und der Art des Herdbefundes (Dichteanhebung/Dichteminderung)

### 7.3 Übereinstimmung einzelner Untersuchungsmethoden

Geprüft wird, wie häufig bei den einzelnen Untersuchungsmethoden pathologische bzw. unauffällige Ergebnisse zusammenfallen. Aus der Zusammenstellung in Tabelle 31 ergibt sich folgendes: Am häufigsten besteht eine Übereinstimmung zwischen den Ergebnis-

sen von CCT und VECP (in 77,8% der Fälle). Eine Übereinstimmung der Ergebnisse des CCT mit dem LSQ und der Zellzahl, ebenso des VECP mit dem LSQ läßt sich jeweils in etwa gut der Hälfte der Fälle finden.

| Tab. 31: Übereinstimmung |                                 |                               |                            |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
|                          | Atrophie + CCT<br>n=100 (=100%) | LSQ + CCT<br>n=87 (=100%)     | VECP + CCT<br>n=63 (=100%) |
| patholog.                | 12                              | 29                            | 27                         |
| unauffällig              | 44                              | 18                            | 22                         |
|                          | 56 (56,0%)                      | 47 (54,0%)                    | 49 (77,8%)                 |
|                          | Zellzahl + CCT<br>n=89 (=100%)  | Zellzahl + LSQ<br>n=88 (100%) | VECP + LSQ<br>n=66 (100%)  |
| patholog.                | 22                              | 34                            | 25                         |
| unauffällig              | 26                              | 21                            | 8                          |
|                          | 48 (53,9%)                      | 55 (62,5%)                    | 33 (50,0%)                 |

## C      Diskussion

Das Krankheitsbild der Encephalomyelitis disseminata ist in der Geschichte der Medizin bereits seit Anfang des 19. Jahrhunderts bekannt. Es wurden dann von einer Vielzahl von Autoren in relativ kurzer Zeit Pathologie, Symptomatik und Möglichkeiten der klinischen Diagnosestellung beschrieben. Jedoch erst mit der Aufnahme der Computertomographie Anfang der 70er Jahre in die Diagnostik der Neuroradiologie erhielt man, neben der Hirnszintigraphie, eine Methode zur direkten Darstellung des pathologischen Substrates der Encephalomyelitis disseminata, nämlich der Entmarkungsherde. Mit zunehmender technischer Verbesserung, hier vor allem höhere räumliche- und Kontrastauflösung der Geräte, wurde die Hirnszintigraphie mehr und mehr bei der Diagnostik der Encephalomyelitis disseminata von der Computertomographie abgelöst, da diese besser kleine und tiefergelegene Herde erfassen kann.

Ein inzwischen eingeführtes, neues bildgebendes Verfahren steht heute mit dem Nuclear Resonance Imaging (NMR) zur Verfügung, mittels dessen sehr gut akute und chronische MS- Herde dargestellt werden können (18a, 22a, 26a).

Etwa seit Mitte der 70er Jahre gibt es in der Literatur zunächst Fallbeschreibungen, dann auch Unter-

suchungen von größerem Krankengut zu den computertomographischen Befunden bei MS-Patienten, deren wesentlich erscheinende Erkenntnisse in Kapitel A. II. 2. aufgeführt sind. Es läßt sich kurz zusammenfassen, daß Entmarkungsherde etwa unter 0,7 cm Durchmesser computertomographisch bisher nicht gut nachgewiesen werden können. Als typische Merkmale eines Entmarkungsherdes werden scharfe Begrenzung und fingerförmige Ausläufer angesehen. Es lassen sich im wesentlichen drei Typen unterscheiden: Isodense Herde, die vom übrigen Hirngewebe nicht unterschieden werden, sowohl frisch als auch alt sein können; hyperdense Zonen, die aufgrund einer Bluthirnschrankenstörung Kontrastmittel aufnehmen und vermutlich frischen Entmarkungsherden entsprechen; hypodense Bezirke, die in der Regel als alte Entmarkungsherde mit Narbenbildung zu deuten sind. Diese Herde werden vorwiegend in der weißen Hirnsubstanz gefunden und hier vornehmlich im Großhirnbereich, wohl auch aufgrund der übersichtlicheren räumlichen Verhältnisse. Grundsätzlich können Entmarkungsherde jedoch in allen Strukturen des zentralen Nervensystemes angetroffen werden, wo eine Demyelinisierung vonstatten gehen kann.

Diese Arbeit setzt sich im wesentlichen mit drei Punkten auseinander:

- wie setzt sich das eigene Krankengut zusammen

und welche eigenen CCT- Befunde ließen sich dabei erhalten?

- Gibt es Eigenschaften des Krankengutes (z.B. Krankheitsdauer, Erkrankungsalter, klinische Diagnosestellung), bei denen sich vermehrt pathologische CCT-Befunde finden lassen und wenn ja, welche?
- Wie ist beim vorliegenden Krankengut die Wertigkeit der cranialen Computertomographie im Vergleich zu Liquoruntersuchungen und VECP einzuschätzen?

Es müssen dabei kritisch folgende Nachteile in Betracht gezogen werden:

- 1.) Es handelt sich um eine retrospektive Querschnittserhebung aus Krankengeschichten und Befundberichten. Gewonnene Informationen können lückenhaft oder fehlerhaft sein. Untersuchungen zum Verlauf (vor allem Verlaufstomographien) liegen nicht vor.
- 2.) Die Gesamtzahl der Fälle ist mit  $n = 100$  relativ klein. Sämtliche Ergebnisse der meisten durchgeführten statistischen Tests sind beschreibend und hypothetisch, nicht beweisend.

In der Literatur schwanken die Angaben zu den CCT-Befunden bei MS-Patienten je nach Untersucher:

Beispielsweise fand GYLDENSTED (14) bei insgesamt 110 Patienten lediglich in 18% der Fälle ein normales CCT, in etwa 36% Plaques und in etwa 44% eine Atrophie; im Gegensatz dazu WÜTHRICH (30), der in 45% der Fälle normale CCT Befunde, in etwa 50% eine Atrophie und bei etwa nur 1/5 der 150 Patienten Plaques feststellen konnte. Im eigenen Krankengut fanden sich, mit letzterem vergleichbar, in 44% ein normales CCT, in 47% Plaques und in 21% eine Atrophie. Ähnlich wie bei den makroskopischen Untersuchungen von BROWNELL und HUGHES (5), die insgesamt 74% der Entmarkungsherde in der weißen Hirnsubstanz, davon insgesamt 40% periventrikulär fanden, konnten beim eigenen Krankengut röntgenologisch (sofern sicher erkennbar) 82% der Entmarkungsherde in der weißen Großhirnsubstanz und davon etwa 45% periventrikulär ausgemacht werden.

Das in der Literatur angegebene Haupterkrankungsalter zwischen 20. und 40. Lebensjahr trifft auch für die hier untersuchten Patienten zu, das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug ca. 32 Jahre. Es sollte geprüft werden, ob Art und Anzahl der CCT-Befunde in irgendeiner Weise abhängen von dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung. Kritisch muß hierzu angemerkt werden, daß anhand der ersten, in der Krankengeschichte verzeichneten

Symptome auf das Erkrankungsalter rückgerechnet wurde; ob diese Symptome beim einzelnen Patienten wirklich den Erkrankungsbeginn darstellten oder dieser nicht schon weiter zurücklag, kann nicht als absolut sicher angesehen werden. Es stellte sich heraus, daß das durchschnittliche Erkrankungsalter sowohl bei Patienten mit normalem Befund, mit Herdbefunden als auch mit Atrophiebefund im CCT in etwa gleich war. Auch nach Aufschlüsselung des Erkrankungsalters in Jahrzehntstufen konnte nachgewiesen werden, daß weder Herd- noch Normalbefund oder Atrophie bei einem bestimmten Erkrankungsalter des Patienten vermehrt erwartet werden kann. Im Vergleich hierzu konnte auch bei den Bestimmungen des Liquor-Serum-Quotienten oder der visuell evozierten corticalen Potentiale festgestellt werden, daß das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten offensichtlich keine Grenze darstellt, diesseits bzw. jenseits derer man vermehrt pathologische Werte erwarten könnte. Anzumerken ist, daß bei zwei von insgesamt 4 Patienten, die erst nach dem 50. Lebensjahr erkrankten, computertomographisch Demyelinisierungsherde nachgewiesen werden konnten.

Grundsätzlich liegt die Vermutung nahe, daß mit zunehmender Dauer der Erkrankung mehr pathologische CCT-Befunde gefunden werden. GYLDESTED (14) stellt in seiner Studie fest, daß bei kürzeren Krankheits-

verlaufen tendenziell mehr normale CCT beobachtet wurden. Als typische pathologische CCT-Befunde bei der Encephalomyelitis disseminata gelten die weiter oben beschriebenen hypodensen bzw. hyperdensen Zonen, die spezifisch für diese Erkrankungen sind, und die unspezifische Atrophie bzw. Dilatation der Liquorräume. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß Patienten mit Atrophiebefund eine signifikant längere Krankheitsdauer aufweisen als solche mit Herdbefunden oder normalem CCT; zwischen letzteren bestand kein signifikanter Unterschied. Auch konnte eine Atrophie erst nach mindestens 1-jährigem Krankheitsverlauf nachgewiesen werden, wogegen Herdbefunde bereits etwa 2 Wochen nach Krankheitsbeginn gefunden wurden. Diese Befunde entsprechen der Vorstellung, daß eine Atrophie, sofern sie nicht auf dem Boden einer zweiten Erkrankung entstanden ist, entsprechend dem Ausmaß an Verlust weißer Hirnsubstanz durch Demyelinisierung entsteht. Computertomographisch wird dies sichtbar in einer entsprechenden Erweiterung der äußeren und/oder inneren Liquorräume.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer war bei Frauen und Männern nicht signifikant verschieden, gleichgültig ob sie eine Atrophie oder hypodense Zonen im CCT aufwiesen. Da auch das durchschnittliche Erkrankungsalter bei beiden Geschlechtern

nahezu gleich war, läßt dies vermuten, daß geschlechtsspezifische Mechanismen zumindest bezüglich des computertomographischen Nachweises und der zeitlichen Entwicklung keine Rolle spielen.

Die Annahme, daß mit zunehmender Krankheitsdauer vermehrt hypodense Zonen im CCT nachweisbar sein könnten, ist sicher berechtigt, sofern im Verlauf vermehrt Schübe aufgetreten sind, die möglicherweise auch klinisch stumm verlaufen oder in der Anamnese nicht registriert worden sind. Inwieweit progressive Krankheitsverläufe die Anzahl der Herdbefunde beeinflussen, kann hier nicht beantwortet werden; aus den vorliegenden 100 Krankengeschichten war keine eindeutig progressive Verlaufsform erkennbar. Kritisch beachtet werden muß, daß die einzelnen Längen der Krankheitsdauer, nach denen die Anzahl der pathologischen CCT-Befunde bestimmt wurde, willkürlich unter dem Gesichtspunkt möglichst gleicher Fallzahlen gewählt wurden. Es zeigte sich, daß keine signifikante Abhängigkeit besteht zwischen der Krankheitsdauer und dem Auftreten von hypodensen Herdbefunden; es können also beispielsweise bei nur 4wöchigem Verlauf mit nahezu der gleichen Wahrscheinlichkeit Herdbefunde im CCT nachgewiesen werden wie etwa nach 10-jährigem Verlauf. Dafür lassen sich im wesentlichen zwei Erklärungen finden: Zum einen kann die Krankheitsdauer nicht immer

der Krankheitsaktivität gleichgesetzt werden, wenn-  
gleich in den meisten Fällen mit zunehmender Krank-  
heitsdauer auch mehr Schübe stattgefunden haben;  
zum anderen kann sich ein frischer Entmarkungsherd  
morphologisch so verändern, sei es durch Bildung  
von Narbengewebe oder durch Remyelinisation, daß  
radiologisch gerade mit zunehmender Krankheitsdauer  
kein Dichteunterschied zum normalen Hirngewebe mehr  
festgestellt werden kann.

Anders bei den Atrophiebefunden, wo mit zunehmender  
Krankheitsdauer (4 bis 24 Jahre) eine signifikante  
Zunahme errechnet werden konnte. Wenn, während ei-  
nes langjährigen Krankheitsverlaufes, andere Ursa-  
chen für eine Dilatation der Liquorräume ausge-  
schlossen sind (aus den Krankengeschichten waren  
solche nicht ersichtlich), ergeben die vorliegenden  
Daten, daß nach mehrjährigem Krankheitsverlauf in  
etwa der Hälfte der Fälle mit einem computertomo-  
graphisch sichtbaren Verlust an weißer Hirnsubstanz  
zu rechnen ist. Von der Vorstellung ausgehend, daß  
bei einem Patienten mit steigender Anzahl von De-  
myelinisierungsherden der Hirnsubstanzverlust grös-  
ser wird, und somit auch die Wahrscheinlichkeit  
eines Atrophienachweises im CCT, wurde versucht,  
diese beiden Befunde zu korrelieren: Wenn das Er-  
gebnis auch nicht signifikant war, zeigte sich doch  
die Tendenz einer Zunahme von Atrophiebefunden bei  
gleichzeitig steigender Anzahl hypodenser Zonen im

CCT. Es ist auch hierbei zu beachten, daß aus oben-  
genannten Gründen computertomographisch nicht alle  
alten Entmarkungsherde nachgewiesen werden können.

Ist der Entmarkungsherd pathologisch-anatomisches  
Substrat der klinischen Symptome bzw. eines Krank-  
heitsschubes, müßten mit steigender Anzahl der  
Krankheitsschübe die hypodensen Zonen im CCT ver-  
mehrt nachweisbar sein. Diese Abhängigkeit konnte  
hier nur in der Tendenz festgestellt werden, eine  
Signifikanz bestand nicht. Dies mag wiederum daran  
liegen, daß sich im Krankheitsverlauf die Dichte  
eines solchen Herdes ändert. Weiter muß berücksich-  
tigt werden, daß einige Krankheitsschübe durch Ent-  
markungsprozesse außerhalb des Großhirns bedingt  
sind und so im cranialen Computertomogramm nicht  
sichtbar werden können.

Bei den Atrophiebefunden ließ sich erwartungsgemäß  
eine signifikante Abhängigkeit von der Anzahl der  
Krankheitsschübe - parallel zur Korrelation mit der  
Krankheitsdauer - nachweisen.

Nach intravenöser Kontrastmittelgabe lassen sich  
bei MS-Patienten zu einem kleinen Prozentsatz hy-  
perdense Zonen im CCT finden. Man geht davon aus,  
daß in solchen kontrastmittelspeichernden Herden  
eine Störung der Bluthirnschranke vorliegt und ak-  
tuelle Entmarkungsprozesse ablaufen. Diese Herde

können im Nativ-CCT isodens oder gar hypodens sein (19). Dies bestätigt sich auch bei den eigenen 100 Patienten, von denen in 12 Fällen ein hyperdenser Herdbefund nachgewiesen werden konnte, 8 davon waren im Nativ-CCT isodens und 4 hypodens. Bei den hypodensen Zonen wurde allerdings nur eine perifokale Dichteanhebung gefunden. Unter genannten Gesichtspunkten sollte man erwarten, daß, je kürzer der zeitliche Abstand zwischen letztem klinischem Krankheitsschub und Kontrastmittel-CCT ist, desto mehr hyperdense Herde gefunden werden können. In den, hier durchgeführten, insgesamt 88 Kontrastmittel-CCT konnten nach einem Zeitintervall von 3 Monaten keine hyperdensen Herdbefunde mehr nachgewiesen werden, während zwischen wenigen Tagen und 8 Wochen etwa gleichviel (ca. 20%) angetroffen wurden. In der Tendenz ist dies wohl als Bestätigung der Hypothese anzusehen, statistisch konnte jedoch keine Signifikanz errechnet werden. Es fiel auf, daß in insgesamt drei Fällen mit nur einem bekannten Krankheitsschub, der jeweils nicht länger als 2 Wochen zurücklag, bereits hypodense Zonen nachweisbar waren, von denen nur einer perifokale Dichteanhebung zeigte. Dies mag ein Hinweis darauf sein, wie rasch Demyelinisierungsherde hypodens werden können, es sei denn, es konnte ein früher abgelaufer Schub anamnestisch nicht eruiert werden. Im Vergleich dazu erbrachte die Betrachtung der Li-

quorserumquotienten unter demselben Gesichtspunkt keine tendenzielle Abnahme der pathologischen Werte mit zunehmendem Zeitabstand zum letzten Krankheits-schub.

Bei den hier untersuchten Patienten wurden die Diagnosen Encephalomyelitis disseminata oder Verdacht auf Encephalomyelitis disseminata unter Zuhilfenahme technischer Untersuchungen, wie CCT, Liquor und VEECP, gestellt. Um die Übereinstimmung zwischen klinischer Diagnose und pathologischem CCT-Befund zu überprüfen, mußte daher anhand der krankengeschichtlichen Daten die Klassifizierung der klinischen Diagnose vorgenommen werden. Dies ist insofern problematisch, als daß für eine exakte Klassifizierung, sofern sie überhaupt in allen Fällen möglich ist, nicht immer genauest mögliche oder lückenlose anamnestische Angaben oder Dokumentierung klinischer Befunde vorliegen werden. Am geeignetsten erschien hierfür eine neuere Klassifikation von McDONALD und HALLIDAY (22), wobei die Diagnosen mögliche progressive bzw. wahrscheinliche progressive Encephalomyelitis disseminata außer Acht gelassen wurden, da beim untersuchten Krankengut in keinem Fall Hinweise für eine eindeutig progressive Verlaufsform vorlagen. In insgesamt 41% der Fälle wurde auf diese Weise retrospektiv eine klinisch sichere, in 35% eine wahrscheinliche Diagnose ge-

stellt; die übrigen 24% mit möglicher Encephalomyelitis disseminata können zunächst als mögliches, frühes Stadium der Erkrankung in Betracht gezogen werden. Läßt man im CCT den unspezifischen Atrophiebefund einmal außer Betracht, zeigte sich, daß immerhin in 4 von den 24 möglichen, und in 16 von den 35 wahrscheinlichen Fällen radiologisch Herdbefunde nachgewiesen wurden. Dies bedeutet, daß eine Sicherung der Diagnose mittels CCT bei klinisch möglicher Erkrankung in knapp 17%, bzw. immerhin wahrscheinlicher Erkrankung in knapp 46 % der Fälle erfolgen konnte. Die meisten Herdbefunde (fast 66%) fanden sich erwartungsgemäß bei den klinisch bereits als sicher anzusehenden Erkrankungen. Unter Einbeziehung des Atrophiebefundes ergibt sich in etwa dasselbe Bild. Statistisch ist die Zunahme von nachweisbaren Herdbefunden mit zunehmender Sicherheit der klinischen Diagnose zwar signifikant, bedeutsam erscheint doch vor allem die Tatsache, daß bei klinisch unsicheren Diagnosen ein durchgeführtes CCT wesentlich zur Klärung beitragen kann.

Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt die bestimmten Liquor-Serum-Quotienten, ergibt sich hier mit klinisch sicherer Diagnose keine signifikante Zunahme pathologischer Werte, es wurde jedoch bei möglicher Diagnose in gut 52% und bei wahrscheinlicher Diagnose in 75% der Fälle ein pathologisch überhöhter LSQ gefunden; ein Hinweis für die Wich-

tigkeit der LSQ-Bestimmung bei der Diagnosestellung Encephalomyelitis disseminata im Falle klinisch-anamnestisch unsicherer Diagnosen.

Zusätzlich wurde statistisch die Übereinstimmung zwischen computertomographischem Befund und Liquor-Serum-Quotienten untersucht: Es ergab sich ein statistisch auffälliger Unterschied bezüglich der Ergebnisse beider Untersuchungen. Die obenstehenden Ergebnisse lassen insgesamt auch die Annahme zu, daß beide Untersuchungsmethoden, CCT und LSQ, viel zur Diagnostik der Encephalomyelitis disseminata beitragen können und sich gegenseitig nicht unbedingt ersetzen können. Quantitativ erscheint die LSQ-Bestimmung möglicherweise öfter geeignet eine, klinisch lediglich in Verdacht stehende Encephalomyelitis disseminata zu sichern, als das CCT.

Zur Diagnostik der Encephalomyelitis disseminata werden neben Vorgeschichte, Klinik, CCT, soweit vorhanden, und LSQ im wesentlichen noch die visuell evozierten corticalen Potentiale (VECP) und, als eher unspezifische Untersuchung, die Liquorzellzahl herangezogen. Als neuere, wichtige Untersuchungsmethoden gelten heute die Bestimmung oligoklonaler Bande im Liquor und die Durchführung des NMR (Nuclear Magnetic Resonance). Die Hirnszintigraphie hat mit Einführung des CCT an Bedeutung verloren, da sie nicht so präzise ist, kann jedoch als Ver-

laufskontrolle noch verwendet werden. Die vorliegende Erhebung erbrachte am häufigsten pathologische VECF (in 68,3%) und LSQ (in 66,6%), gefolgt von pathologischen CCT (in 56,0%) und überhöhter Liquorzellzahl (in 48,3%). Die Zahlen zeigen, daß zwischen diesen Untersuchungsmethoden kein eindrucksvoller Unterschied in der Wertigkeit besteht; erhöhte Liquorzellzahl und Atrophie stellen dabei keine spezifischen Befunde dar.

Zur näheren Beschreibung dieser Zahlen wurde hier ein statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen jeweils zweier Untersuchungsmethoden vorgenommen: Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen CCT und LSQ, CCT und VECF sowie LSQ und Liquorzellzahl. Nicht signifikant unterschiedlich waren die Untersuchungsergebnisse von CCT und Liquorzellzahl bzw. LSQ und VECF. Ein statistischer Unterschied zwischen zwei Untersuchungsmethoden bedeutet in diesem Fall, daß man durchaus unterschiedliche Ergebnisse (pathologisch oder normal) erwarten kann und somit eine Abhängigkeit von beiden Methoden besteht. Hieraus ließe sich folgern, daß bei klinisch unsicherer Diagnose die diagnostischen Hilfsmittel in ihrer Wertigkeit nicht austauschbar sind, zumindest bezüglich der Quantität typischer Befunde.

Überprüft man bei den 100 Patienten die jeweilige Übereinstimmung (pathologisch oder normal) der

einzelnen Untersuchungsergebnisse, findet sich die größte Anzahl gleichartiger Befunde bei VECP und CCT (77,8%), gefolgt von Zellzahl und LSQ (62,5%); im übrigen liegt die Übereinstimmung bei etwa 50%. Zwar zeigen VECP und CCT bzw. Zellzahl und LSQ in der Tendenz gleichsinnige Befunde, zusammenfassend muß jedoch auch hier gefolgert werden, daß bei der Diagnosestellung die einzelnen Methoden nicht beliebig gegeneinander ersetzbar sind.

Bei klinisch unsicherer Situation kann dort am sichersten und häufigsten die Diagnose Encephalomyelitis disseminata gestellt werden, wo Computertomogramm (oder NMR), die Messung evozierter Potentiale und Liquoruntersuchungen zur Verfügung stehen und einander ergänzend angewandt werden.

Es interessierte weiterhin, ob in Fällen mit frischen Demyelinisierungen vermehrt erhöhte Liquor-Serum-Quotienten nachzuweisen waren. Entsprechend wurden Art des Herdbefundes (hyperdens oder hypodens) mit dem zugehörigen LSQ korreliert. Es ließ sich eine statistisch auffällige Abhängigkeit nachweisen, wobei sich bei hypodensen Herdbefunden wesentlich mehr pathologische LSQ feststellen ließen. Dieses Ergebnis läßt zumindest die Tendenz erkennen, daß computertomographisch anzunehmende frische Entmarkungsprozesse nicht mit einem Anstieg

des LSQ korrelieren müssen. Es liegt die Vermutung nahe, daß ein pathologischer LSQ Ausdruck eines länger dauernden Krankheitsprozesses mit entsprechend vermehrter intrathekalen IgG-Synthese sein kann. Dies bedarf jedoch der Überprüfung.

#### Abschließende Betrachtung:

Das craniale Computertomogramm ist, wie schon in vorangegangenen Untersuchungen gezeigt, ein wertvolles Hilfsmittel zur Diagnosestellung der Encephalomyelitis disseminata und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen krankhaften Prozessen im Bereich des Zentralnervensystems, hier vor allem im Groß- und Kleinhirnbereich. Mit seiner Hilfe läßt sich bei klinischem Verdacht häufig die Diagnose sichern, bzw. bei klinisch gestellter Diagnose diese meist bestätigen.

Bei der Encephalomyelitis disseminata lassen sich hypodense Zonen, entsprechend älteren Entmarkungsherden, und hyperdense Zonen nach intravenöser Kontrastmittelgabe, entsprechend frischen Entmarkungsherden nachweisen. Die häufig angetroffene Hirnatrophie korreliert als einziger Befund in signifikanter Weise mit der Krankheitsdauer, die Kontrastmittelanreicherung dagegen mit der klinischen Aktualität der Erkrankung, womit ein eingeschränkter zeitlicher Zusammenhang zwischen CCT und Erkrankung

besteht. Dieses wird durch die Tendenz häufigerer Befunde mit steigender Anzahl der Krankheitsschübe bestätigt. Das Erkrankungsalter scheint keine Rolle zu spielen.

In Abhängigkeit von deren Morphologie und Größe können nicht alle Entmarkungsherde durch das craniale Computertomogramm dargestellt werden. Dementsprechend läßt sich durch das CCI alleine nicht die Diagnose stellen. Bei Verdacht auf Encephalomyelitis disseminata sind der Liquor-Serum-Quotient und die visuell evozierten corticalen Potentiale, zumindest statistisch, als gleichwertige Untersuchungsmethoden anzusehen. Häufig erlaubt erst die Anwendung aller drei Techniken, soweit vorhanden, gemeinsam mit der diagnoseweisenden Symptomatik eine definitive Aussage.

Seit Einführung der Computertomographie in die Neuroradiologie sind ständig technische Verbesserungen erzielt worden. Es kann erwartet werden, daß mit weiterer technisch-elektronischer Entwicklung auf diesem Gebiet, vor allem einer möglichen Verbesserung des räumlichen Auflösungsvermögens und der Kontrastempfindlichkeit auch bei der Encephalomyelitis disseminata noch exaktere Befunde erhoben werden können. Da jedoch das Auflösungsvermögen abhängig ist von der Dosisbelastung, wird schon die Strahlenbelastung der Haut sicher ein wichtiger limitierender Faktor sein. Auch wenn die intravenöse

Kontrastmittelgabe bereits ein gewisses Risiko in sich birgt, gibt es derzeit noch kein alternatives Verfahren, um aktuelle Entmarkungen im Bild zu erfassen. Vergleichende Untersuchungen mit dem Verfahren des Magnetic Resonance Imaging bei MS lassen heute jedoch die zunehmende Bedeutung dieser Methode, gemeinsam mit dem CT, erkennen (18a, 22a, 26a).

## D ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Erhebung wurden die Daten von insgesamt 100 Patienten mit Encephalomyelitis disseminata oder Verdacht auf Erkrankung aus den Jahren 1978 bis 1982 ausgewertet. Die Auswertung erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der computertomographischen Befunde:

- Bei insgesamt 100 Patienten wurden in 47% der Fälle ein oder mehrere Herdbefunde, in 21% der Fälle eine Atrophie gefunden. Von den Herdbefunden lagen 45,3% periventrikulär, 37,5% im übrigen Marklager, 10,9% im Kleinhirn und 6,2% an der Markrindengrenze. Von insgesamt 88 Patienten mit Kontrastmittel-CCT wurde in 12 Fällen ein hyperdenser Herdbefund entdeckt.
- Es konnte in der Tendenz ein häufigeres Auftreten von Atrophiebefunden mit steigender Anzahl von Entmarkungsherden gesehen werden, statistisch war dies Ergebnis nicht signifikant.
- Bei 72 weiblichen und 28 männlichen Patienten beträgt das Durchschnittserkrankungsalter 32,1 Jahre, der Erkrankungsgipfel lag zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Ein wesentlicher geschlechtsabhängiger Unterschied war nicht festzustellen.

- Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und dem Nachweis von Herdbefunden oder/und einer Atrophie im CCT. Ebenso besteht kein Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und dem Liquor-Serum-Quotienten bzw. den visuell evozierten corticalen Potentialen.
- Patienten mit einem Atrophiebefund im CCT weisen eine signifikant längere Krankheitsdauer auf als solche mit Normalbefund oder nur Herdbefunden.
- Zwischen der Gruppe der männlichen und der Gruppe der weiblichen Patienten besteht, sowohl beim Nachweis von Herdbefunden als auch Atrophiebefunden, kein signifikanter Unterschied in der Krankheitsdauer.
- Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer oder der Anzahl der Krankheitsschübe und der Häufigkeit des Nachweises von Herdbefunden im CCT.
- Zwischen der Häufigkeit einer computertomographisch nachgewiesenen Hirnatrophie und der Krankheitsdauer oder der Anzahl der Krankheitsschübe besteht eine signifikante Abhängigkeit.
- Mit zunehmendem Zeitintervall zwischen aktuellem

Krankheitsschub und computertomographischer Untersuchung zeigten sich im Kontrastmittel-CCT zunehmend weniger hyperdense Herdbefunde. Nach maximal 3 Monaten ließ sich, im Gegensatz zu hypodensen Befunden, kein hyperdenser Herdbefund mehr nachweisen.

- Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall zum letzten Krankheitsschub und der Höhe des Liquor-Serum-Quotienten.
- Beim vorliegenden Patientengut konnte die klinische Diagnose in 41% der Fälle als sicher, in 35% der Fälle als wahrscheinlich und in 24% als möglich angesehen werden. Dabei fand sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Anzahl pathologischer CCT-Befunde (Herd- und/oder Atrophiefund) von der Klassifikation der Diagnose nach klinischen Kriterien. Zwischen Liquor-Serum-Quotient und klinischer Diagnose besteht ein solcher Zusammenhang nicht.
- Im Vergleich der Ergebnisse von CCT, LSQ, VECF und Zellzahl (pathologischer- oder Normalbefund) zeigte sich ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen CCT und LSQ, CCT und VECF, sowie LSQ und Zellzahl. Ebenso bestand eine statistisch auffällige Abhängigkeit zwischen dem Ergebnis der

LSQ-Bestimmung (pathologisch/normal) und der Art des Herdbefundes (hyperdens/hypodens), wobei sich bei pathologischem LSQ vermehrt hypodense Herdbefunde finden ließen.

- Der Vergleich der Untersuchungsmethoden beim vorliegenden Patientengut erbrachte am häufigsten pathologische Ergebnisse bei den visuell evozierten corticalen Potentialen (68,3%), gefolgt von Liquor-Serum-Quotient (66,6%), der Zellzahl (48,3%), Herdbefunden im CCT (47,0%) und Atrophiebefund im CCT (21,0%). Am häufigsten stimmten hierbei die Ergebnisse von VECP und CCT überein (in 77,8% der Fälle), im übrigen stimmten die Untersuchungsergebnisse in etwa jeweils der Hälfte der Fälle überein.

## Literaturangaben:

- 1 ADAMS CWM (1977)  
Pathology of Multiple Sclerosis: Progression of Lesion  
British Medical Bulletin 33: 15-19
- 2 ADAMS RD & SIDMAN RL (1968) (Hrsg)  
Introduction to neuropathology.  
McGraw-Hill, New York, S. 149-170
- 3 AITA JF BENNET DR ANDERSON RE (1977)  
Acute multiple sclerosis on cranial computerized tomography, abstracted.  
Neurology 27: 387
- 4 BAUER HJ (1979) (Hrsg)  
MS-Ratgeber.  
Gustav Fischer, Stuttgart, New York, S. 11-35
- 5 BROWNWALL B HUGHES JT (1962)  
The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 25: 315-320
- 6 CALA LA MASTAGLIA FL (1976)  
Computerised axial tomography in Multiple Sclerosis  
Lancet 1: 689
- 7 COIN CG HUCKS-FOLLISS A (1979)  
Cervical computed tomography in multiple sclerosis with spinal cord involvement  
Journal of Computer Assisted Tomography 3: 421-422
- 8 COLE M ROSS RJ (1977)  
Plaque of multiple sclerosis seen on computerized transaxial tomogramm  
Neurology 27: 890-891
- 9 DEJONG RN (1970)  
Synopsis of multiple sclerosis  
In: VINKEN PJ BRUYN GW (Hrsg)  
Handbook of clinical Neurology  
North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, S. 54-60
- 10 FEIGIN J POPOFF N (1966)  
Regeneration of myelin in multiple sclerosis. The role of mesenchymal cells in such regeneration and in myelin formation in the peripheral nervous system.  
Neurology 16: 364-372

- 11 FOG T (1964)  
Acta Neurolog. Scand 10: 9-15
- 12 GILNER LJ QUENCER RM DAROFF RB (1978)  
Computer Tomography in a Transient Brain Stem Disorder.  
Am J Roentgenol 130: 357-359
- 13 GRAUL H GRAUL EH MARISS G SCHWERK WB (1980)  
Imaging-Diagnostik: Nuklearmed.- Ultraschall-  
diagnostik- Computertomographie  
In: BARKOW DR GRAUL EH (Hrsg)  
Medizin: Konzepte der 80er Jahre, Ausgewählte  
Kapitel.  
Medice Hausdruck, Iserlohn, S. 415-463
- 14 GLYDENSTED C (1976)  
Computer Tomography of the Cerebrum in Multiple  
Sclerosis  
Neuroradiology 12: 33-42
- 15 HALLPIKE JF (1972)  
Enzyme and Protein changes in Myelin Breakdown  
and MS.  
In: Progress of histochemistry and cytochemistry  
3,4  
Fischer, Stuttgart, Portland S. 197-209
- 16 HAUGHTON VM KHANG-CHENG HO WILLIAMS AL ELDEVIK  
OP (1979)  
CT Detection of demyelinated plaques in multiple  
sclerosis  
AJR 132: 213-215
- 17 HUCKMAN MS FOX JH RAMSEY RG (1977)  
Computed tomography in the diagnosis of dege-  
rative disease of the brain  
Semin. Roentgenol. 12: 63-75
- 18 HYMAN RA BLANKFEIN RJ PITMAN ER NAIDICH JB  
McGEACHIE RE (1978)  
Computed tomography: Regresson of periventricu-  
lar enhancing lesion in multiple sclerosis  
Computerized Tomography 3: 93-96
- 18a JACKSON JA et al (1985)  
Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclero-  
sis  
American Journal of Neuroradiology 6: S. 171-  
176
- 19 LEBOW S et al (1978)  
Acute Multiple Sclerosis with Contrast-Enhancing  
Plaques  
Arch. Neurol. 35: 435-439

- 20 LEE SH KRISHNA CVG RAO (1983) (Hrsg)  
Cranial computed tomography  
McGraw-Hill, New York S. 660-662
- 21 McALPINE D LUMSDEN LE ACHESON ED (1968) (Hrsg)  
Multiple Sclerosis: A reappraisal  
Churchill, Livingstone, Edinburgh: S. 143-186
- 22 McDONALD WJ HALLIDAY AM (1977)  
Diagnosis and classification of Multiple  
Sclerosis  
Brit. Med. Bulletin 33, No. 1, S. 4-8
- 22a MARAVILLA KR et al (1984)  
Magnetic Resonance Demonstration of Multiple  
Sclerosis Plaques in the Cervical Cord  
American Journal of Neuroradiology 5: S. 685-  
689
- 23 MARBURG O (1936)  
Multiple Sklerose  
In: BUMKE O FOERSTER O (Hrsg)  
Handbuch der Neurologie  
Springer, Berlin, S. 546-548
- 24 OPPENHEIMER DR (1976)  
Demyelinating diseases  
In: BLACKWOOD W CORSELLIS JAN (Hrsg)  
Greenfield's Neuropathology  
Chicago, Year Book, S. 470-499
- 25 POSER S RITTER G (1980) (Hrsg)  
Multiple Sklerose in Forschung, Klinik und  
Praxis  
Schattauer, Stuttgart, S. 3-90
- 26 RADUE EW KENDALL BE (1978)  
Jodide and Xenon Enhancement of Computed  
Tomography (CT) in Multiple Sclerosis (MS)  
Neuroradiology 15: 153-158
- 26a RUNGE VM et al (1984)  
Magnetic Resonance Imaging of Multiple Sclero-  
sis: A Study of Pulse-Technique Efficacy.  
American Journal of Neuroradiology 5: S. 691-  
702
- 27 SCHUMACHER GA et al (1965)  
Ann. New York Acad. Sci. 122: 552-558
- 28 STÖHR M REICH H RIFFEL B ULRICH A (1985)  
Evozierte Potentiale  
Deutsches Ärzteblatt 6: 321-328

- 29 WEINSTEIN MA u. Mitarb. (1978)  
Interval Computed Tomography in Multiple  
Sclerosis  
Radiology 129: 689-694
- 30 WÜTHRICH R (1978)  
CT scan in the diagnosis and assessment of the  
course of MS  
In: BAUER HJ POSER S RITTER G (Hrsg)  
Progress in multiple sclerosis research  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S.  
596-598



## Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1: Genealogie der CT- Technik
- Abb. 2: Vom Voxel zum Pixel. Faustskizze zur Veranschaulichung des CT- Verfahrens
- Abb. 3: Anzahl hypodenser Herdbefunde und Atrophie
- Abb. 4: Verteilung des Erkrankungsalters
- Abb. 5: Herdbefund und Erkrankungsalter
- Abb. 6: Atrophiebefund und Erkrankungsalter
- Abb. 7: Durchschnittliches Erkrankungsalter und pathologische Befunde im Vergleich der Untersuchungsmethoden
- Abb. 8: Krankheitsdauer und Herdbefund
- Abb. 9: Krankheitsdauer und Atrophie
- Abb. 10: Anzahl der Krankheitsschübe und Herdbefund
- Abb. 11: Anzahl der Krankheitsschübe und Atrophie
- Abb. 12: Einfluß des Zeitintervalls vom letzten Krankheitsschub bis zum CCT-Zeitpunkt auf die Häufigkeit von hyper- bzw. hypodensen Herdbefunden
- Abb. 13: Klinische Diagnose und CCT
- Abb. 14: Pathologische Befunde und Untersuchungsmethoden im Vergleich



## Lebenslauf

05.11.1956 geboren in Köln/Rhein  
Vater: Wolfgang Lücke  
Mutter: Irmgard Lücke, geb. Schutt.

25.06.1976 Reifeprüfung am Asam- Gymnasium, München

Mai 1977 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der  
Ludwig-Maximilians-Universität München.

02.12.1983 Ärztliches Staatsexamen

Feb. - Mai 1984 Wehrdienst, Stabsarzt

Mai 84 - Mai 85 Wehrrersatzdienst als Assistenzarzt der  
Chirurgie, Kreiskrankenhaus Pasing, München.

seit Mai 1985 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung der  
BG-Unfallklinik Murnau.









